

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE
DE LYON

Année 1979 - N. 77

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LEUCOSES ET SARCOMES AVIAIRES

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 27 novembre 1979

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Patrick CROZIER

né le 9 mai 1951

à LYON 2e





Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE

DE LYON

Année 1979 - N.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LEUCOSES ET SARCOMES AVIAIRES

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 27 novembre 1979

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Patrick CROZIER

né le 9 mai 1951

à LYON 2e



CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES LEUCOSES ET SARCOMES AVAIRES

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

(Médecine - Pharmacie)

et soumise publiquement le 27 novembre 1979

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire



Par M. CROZIER

né le 3 mai 1951

à LYON 2^e



PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

DIRECTEUR Monsieur le Professeur COTTEREAU
DIRECTEURS HONORAIRES Messieurs les Professeurs TAPARNOUX, FLORIO, FRÖGET

PROFESSEURS

1 - Pharmacie et Toxicologie	M. LORQUE
2 - Anatomie descriptive - Extérieur - Anatomie appliquée	M. BARONE
3 - Physiologie - Thérapeutique - Pharmacodynamie	M. BOST
4 - Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique	M. TISSEUR
5 - Hygiène et industrie des Aliments d'Origine Animale	M. CHANTEGRELET
6 - Parasitologie et Maladies Parasitaires	M. EUZEBY
7 - Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores - Législation Vétérinaire	M. FONTAINE
8 - Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-Cour	M. COTTEREAU
9 - Technique chirurgicale - Pathologie Chirurgicale	M. COULON
10 - Obstétrique - Pathologie de la Reproduction	M. BERTRAND
11 - Pathologie générale - Microbiologie - Immunologie	M. OUDAR
12 - Ethnologie - Zootechnie - Economie Rurale	M. FRÖGET
13 - Botanique appliquée - Agronomie - Alimentation	M. WOLTER
14 - Physique et Chimie biologiques et médicales	M. DELATOUR
15 - Maladies Contagieuses - Zoonoses - Législation Sanitaire	M. JOUBERT

.../...

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BOIVIN, DESCHANEL, GASTELLU, JEAN-BLATIN, LAPRAS, Melle LAVAL, MM. LE NIHOUANEN, PRAVE.

MAITRES-ASSISTANTS AGREGES

M. FRANCK

MAITRES-ASSISTANTS

MM. BELLI, Mme CHAUVÉ, Melle COURSAT, MM. DEMONT, DESCOTES, EUZÉBY, FAU, GARNIER, GEVREY, GOUY, KECK, LEGEAY, NEYRET, Mme RACHAIL, M. RICHARD.

ASSISTANTS

MM. BENOIT, BEZEAU, Mme CHAPUIS, MM. CHARLET, CHOMEL, DENOIX, FAUBLE, FRESNAY, Mme FURNEL, MM. GENIN, HACHLER, JAUSSAUD, MAY, NGO-PAN HUG, PIEVENAZ, SARRAT, THIEBAULT.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur BERTOYE de la Faculté de Médecine.

Premier assesseur : M. le Professeur JOUBERT de l'Ecole Nationale Vétérinaire.

Deuxième assesseur : M. le Professeur CHANTEGRELET de l'Ecole Nationale Vétérinaire.

L'Université Claude Bernard (Médecine-Pharmacie) de Lyon et l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

A mon fils Jonathan

*A Marie-Pierre et ses enfants : Anne, Olivia, Nils,
Jonathan*

A mes parents

A Marie-Louise et Marcel Gabriel RIVIERE

A Pascal, mon frère

*A mes maîtres de l'école nationale vétérinaire de
Lyon.*

A tous mes amis.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A.BERTOYE

*Professeur à l'Université Claude-Bernard
de LYON*

*Qui nous a fait le très grand honneur de présider
notre jury de thèse .*

Hommages respectueux.

A MADEMOISELLE A. LAVAL

*Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON
Sans qui ce travail serait encore à l'état embryonnaire.
Qu'elle trouve ici l'expression de notre profonde
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PRAVE

*Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON
Qui nous a fait l'honneur de faire partie de notre
jury de thèse.
Remerciements sincères.*

G E N E R A L I T E S

I- INTRODUCTION

Ce sont des cancers d'origine, de morphologie et d'évolution différentes:

1/ LES SARCOMES:

sont des cancers d'origine conjonctive dont la classification repose sur la nature des cellules atteintes (fibrosarcome, ostéosarcome, chondrosarcome...) leur point de départ est localisé, et ils donnent des métastases par voie sanguine.

2/ LES LEUCOSES:

sont des tumeurs malignes du système hémolympopoïétique, liées à un trouble de la multiplication et de la différenciation des cellules d'une lignée sanguine.

On reconnaît 3 types fondamentaux chez les oiseaux, selon la lignée sanguine atteinte:

-LIGNEE LYMPHOIDE (lignée lymphocytaire)

-LIGNEE MYELOIDE (lignée granulocytaire)

-LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE (lignée érythrocytaire)

En raison de la vaste répartition du système HLP les leucoses sont d'emblée multicentriques.

Leur évolution peut s'accompagner du passage des cellules leucosiques dans le sang circulant, responsables de modifications quantitatives et qualitatives de l'héogramme, ou leucémie.

L'ETUDE CONJOINTE DE CES DEUX TYPES DE CANCERS,

se justifie du fait de leur étiologie commune.

Ces tumeurs sont d'origine virale, provoquées par des virus très voisins, appartenant à la même famille:

Famille des RIBOVIRUS ONCOGENES

ou ONCORNAVIRUS (HUEBNER 1964:oncogénic
RNA virus)

ou LEUKOVIRUS (Comité International sur
Nomenclature des Virus 1970.)

Au cours de cette étude, nous préciserons les analogies qui existent entre les virus leucémogènes et sarcomatogènes, mais nous pouvons dès à présent, signaler, qu'un même virus est capable, dans certaines conditions expérimentales de déterminer l'apparition soit d'une leucose, soit d'un sarcome.

Ce fait démontre bien, que sur le plan étiologique leucoses et sarcomes aviaires constituent un groupe très homogène et indissociable:

LE COMPLEXE SARCOME-LEUCOSE AVIAIRE

Ce groupe de tumeurs constitue un des sujets les plus étudiés en cancérologie animale et expérimentale, car leur IMPORTANCE EST CAPITALE.

En effet, si les sarcomes ont eu surtout un intérêt scientifique car évoluant de façon sporadique et relativement rare,

les leucoses ont par contre une importance économique indiscutable, car elles sont relativement fréquentes, surtout chez la poule, et de plus en plus chez la dinde, et évoluent sur un mode enzootique.

Comme il n'existe ni traitement, ni vaccination, elles sont la cause d'une mortalité non négligeable, bien que plus ou moins importante selon les pays:

Aux U.S.A., elles coûtent 200 millions de dollars chaque année; chiffre élevé car elles sont très répandues.

Il en est de même pour les pays d'EUROPE DU NORD.

Par contre, en FRANCE, en EUROPE CENTRALE et en EUROPE du SUD, elles ne sont pas aussi fréquentes.

IMPORTANCE HYGIENIQUE:

Leur importance tient aussi au fait qu'on a pu provoquer des tumeurs chez un chiot inoculé avec les

sarcome de ROUS. Le risque d'une transmission possible à l'homme ne peut donc être exclu. Les vaccins vivants préparés sur oeufs doivent donc, quelle que soit leur destination (homme ou animaux) être fabriqués sur oeufs leucose-free.

ENFIN LEUR IMPORTANCE EST DOGMATIQUE:

Les sarcomes et leucoses aviaires sont parmi les premiers cancers dont on a pu démontrer l'étiologie virale et le caractère transmissible. En outre, toutes les espèces d'oiseaux, et surtout la poule, sont des animaux faciles à manipuler et représentent un domaine scientifique d'exploitation aisée en cancérologie comparée.

C'est ce qui explique l'intérêt considérable que leur portent, biologistes, médecins, vétérinaires, biochimistes et biophysiciens du monde entier, et le nombre important de travaux réalisés sur cette question.

C'est la raison pour laquelle nous diviserons ce travail en deux parties, attachant une importance toute particulière à l'étiologie dans laquelle nous ferons une description détaillée des virus ALV-**RSV**, de leurs modalités de diffusion et de leur mode d'action (pathogène).

Puis, nous verrons les aspects cliniques des leucoses et sarcomes aviaires; en décrivant les sarcomes et le leucoses, ainsi que les moyens de diagnostic, nous concluerons cette étude clinique en envisageant rapidement les moyens de lutte, encore très limités à l'heure actuelle.

II-HISTORIQUE

On peut reconnaître trois périodes :

1/ PREMIERE PERIODE:

Du début du siècle à 1930: découverte du caractère transmissible des leucoses et sarcomes aviaires.

En 1908-ELLERMANN et BANG réalisent la transmission à l'aide d'un filtrat cellulaire de leucose érythroblastique du poulet.

C'est le premier exemple historique de cancer transmissible. Mais le fait à peu d'écho à l'époque; car les leucoses aviaires sont considérées comme des maladies infectieuses banales et non comme des maladies néoplasiques

En 1921 ELLERMANN démontre que la leucose aviaire est un véritable cancer.

En 1911 PEYTON ROUS parvient à transmettre un sarcome musculaire de la poule, en injectant des filtrats acellulaires de tumeurs.

Il démontre donc de façon formelle que certains cancers sont transmissibles.

Jusqu'en 1930 d'autres auteurs démontrent l'existence de sarcomes aviaires transmissibles:

FUJINAMI (JAPON) ROUS (USA) MURRAY-BEGGS et

ANDREWS (GB)

Notons aussi qu'en 1907 le HONGROIS MAREK décrit la neurolymphomatose des volailles.

2/ DEUXIEME PERIODE: DE 1930 A 1960

Est marquée par l'isolement et l'étude des virus responsables .

A partir de 1930 : de nombreux auteurs isolent de nombreuses souches de virus leucémogènes et sarcomatogènes.

La question se complique lorsqu'on s'aperçoit que de même souches sont en effet capables , selon les conditions expérimentales de provoquer des tumeurs aussi différentes que des sarcomes, des leucoses, des tumeurs du rein des tissus vasculaires ou la neurolymphomatose.

Il est donc impossible d'attribuer à une souche déterminée un rôle pathogène précis.

On regroupe donc l'ensemble des types lésionnels rencontrés sous le nom de "syndrome leucosique aviaire" qui comporte donc, les différents types de leucose, les sarcomes, néphroblastomes, hémangiomes, Maladie de MAREK.

3/ TROISIEME PERIODE, à partir de 1960

Représente l'époque moderne où un ensemble de travaux permettent une clarification du problème:

Parmi les plus importants, citons:

Les études virologiques et immunologiques
DE TEMIN-RUBIN: 1960-1966 -VOGT ET HUEBNER(USA) 1966

Les travaux de BURMESTER ET BEARD sur
le rôle pathogène des différentes souches de virus.

Les recherches de CHURCHILL ET BIGGS(GB)
SEVOLAN-WITTER-CALNEK-sur l'étiologie de la MALADIE DE
MAREK-

III- CLASSIFICATION

Ces différents travaux permettent le démembrement du syndrome leucosique aviaire en TROIS GROUPES de tumeurs:

1/LE COMPLEXE LEUCOSE-SARCOMES AVIAIRE:

qui réunit un ensemble de tumeurs provoquées par des virus voisins appartenant à la famille des ONCORNAVIRUS, les différents virus en cause possèdent un agent de groupe commun.

2/LA MALADIE DE MAREK:

qui présente des analogies morphologiques indiscutables avec la leucose lymphotique mais dont l'agent étiologique est un virus Herpès (du groupe B) qui ne possède pas l'agent du groupe commun aux Oncornavirus.

3/LA RETICULO-ENDOTHELIOSE:

tumeur à virus du poulet dont l'agent étiologique a été isolé par SEVOIAN: virus de la réticulo-endothéliose souche T; il est différent des virus de leucoses et sarcomes dont il ne possède pas l'agent de groupe.

On rattache au complexe leucose-sarcome:

L'OSTEOPETROSE,

affection caractérisée par la formation de processus hyperplasique ou tumoraux dans les os; ainsi que certaines tumeurs rénales (NEPHROBLASTOMES) et vasculaires (ANGIOMES et ANGIO-SARCOMES) dues à l'action de virus du même groupe que les ALV-RSV.

Ce sont les progrès récents réalisés en virologie et en immunologie; qui ont permis de classer les différents types de cancers de volailles, et d'individualiser le complexe leucoses-sarcomes.

pour la clarté de la lecture, il convient de définir les termes ALV-RSV:

ALV : AVIAN LEUKOSIS VIRUSES

RSV : ROUS SARCOMA VIRUSES

IV- RAPPEL HISTOLOGIQUE

Il nous permettra de préciser
l'origine des cellules atteintes par le processus morbide.
Toutes les cellules intéressées
dérivent du mésenchyme qui est à l'origine des cellules
réticulaires.

Lors de la différenciation cellulaire ces
cellules peuvent donner naissance:

-aux CELLULES ENDOTHELIALES qui constituent
les parois vasculaires.

-aux CELLULES CONJONCTIVES qui entrent dans
la constitution des tissus osseux, fibreux et musculaires
et conjonctif lâche.

Les cellules endothéliales et les cellules conjonctives
peuvent être à l'origine de tumeurs du type leucose-
sarcome,

de réticulo-endothéliose
d' ostéopétrose

-aux CELLULES RETICULAIRES à l'origine des
monocytes et histiocytes donnant des macrophages.
Les plasmocytes et cellules hyperbasophiles dérivant de
la rate et du conjonctif ont des processus cancéreux ne
relevant pas du complexe leucose-sarcome.

-aux CELLULES SANGUINES dérivant d'une cellule
indifférenciée (l'hémocytoblaste)

Chez l'embryon, les cellules sanguines se forment:
d'abord dans le foie et la rate: hématopoïèse
hépato-splénique

puis dans la moelle osseuse et les organes
lymphoïdes.

Les lymphocytes sont élaborés dans le tissu
lymphoïde -:

-ganglion lymphatique chez les mammifères;
-nombreux organes (foie-rate-reins) chez les
oiseaux ou les hémocytoblastes donnent lymphoblastes
puis lymphocytes.

Les autres cellules du sang (sauf les monocytes) sont élaborées dans la moelle osseuse ou les hémocytoblastes donnent selon les cas :

des normoblastes basophiles qui deviennent acidophiles lorsque l'hémoglobine apparaît, et se transforment en hématies nucléées chez les oiseaux, anuclées chez les mammifères.

des myéloblastes → myélocytes

↓
polynucléaires éosinophiles
" pseudo-éosinophiles
" basophiles

des mégacaryocytes de la moelle osseuse sont à l'origine des plaquettes sanguines (expansion cytoplasmique de cellules géantes multinuclées).

Quant aux monocytes, ils proviennent du SRE.

-V- SYNONYMES

Pour en terminer avec ces généralités, signalons quelques un des nombreux synonymes utilisés pour désigner les différentes formes de leucoses:

Avant l'adoption de ce terme général:

"leucémie"-"pseudo-leucémie", vite abandonnés car le sang n'est pas toujours modifié (1907 ELLERMAN ET BANG)
leucocytémie-lymphodémie-lymphomatose

a/LEUCOSES ERYTHROIDE= érythroleucose
 érythromyélose
 leucose érythroblastique.

b/LEUCOSE MYELOIDE = leucomyélose
 myéloléucose
 leucémie myéloblastique.

c/LEUCOSE LYMPHOIDE = leucose lymphatique
 lymphadénome a leucémique
 lymphomatose) ces
 lymphomatose viscérale) 2

derniers termes étant particulièrement mal choisis)
 car sources de confusion entre la leucose lymphoïde)
 et la Maladie de MAREK, autrefois nommée neurolymphomatose.

-VI- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

A/ LES ERYTHROCYTES

proviennent de cellules souches de la moelle osseuse: les hémocytoblastes, qui après s'être différenciés, subissent une maturation; différenciation et maturations s'accompagnent de modifications morphologiques et biochimiques qui déterminent une série de stades bien définis: on distingue ainsi:

- le pro-érythroblaste
- l'érythroblaste basophile I
- " " II
- " polychromatophile I
- " " II
- l'érythrocyte, qui est ovale et nucléé chez les oiseaux

Entre chacun des quatre premiers stades se situe une mitose, et la maturation s'accompagne d'une augmentation de la teneur en hémoglobine.

B/ LES POLYNUCLEAIRES

sont élaborés dans la moelle osseuse hématopoïétique en même temps que les érythrocytes et dérivent de la même cellule souche: l'hémocytoblaste, qui comme pour la lignée érythrocytaire se différencient, puis subissent une maturation progressive.

La cellule souche subit 4 à 5 mitoses et élabore progressivement ses granulations spécifiques, tout en présentant des changements profonds de taille, forme du noyau; et basophilie du cytoplasme-

L'ensemble des critères morphologiques permet de reconnaître plusieurs stades caractéristiques:

- le myéloblaste
- promyélocyte
- myélocyte

Le métamyélocyte

" granulocyte ou polymucléaire

Le myéloblaste est une cellule souche sans granulations, commune aux trois lignées:

neutrophile -éosinophile-basophile-

Les autres cellules s'enrichissent en granulations, dont les affinités tinctoriales sont différentes selon la lignée.

(Les cellules à maturité quittent la moelle osseuse en traversant la paroi d'un capillaire pour gagner la circulation générale.

Les granulocytes neutrophiles contiennent de nombreuses granulations, et leur noyau est pluri-lobé (3 à 5 lobes)

Les granulocytes éosinophiles contiennent des granulations orangées au M.G.G. et leur noyau est lobé dans la majeure partie des cas. Ce sont, comme les neutrophiles: des phagocytes.

Les granulocytes basophiles possèdent des granulations violet foncé, très volumineuses qui masquent le noyau, très découpé (3-4 lobes). Leur rôle est mal connu.

C/ LES MONOCYTES

sont des cellules mononucléaires volumineuses, autrefois considérées comme des histiocytes ayant franchi la paroi des vaisseaux.

Les travaux récents semblent montrer qu'ils viennent de la moelle osseuse, plus précisément de la cellule souche de la lignée granuleuse, issue du myéloblaste.

Ce sont des macrophages qui se rapprochent donc, de par leur fonction, des cellules réticulo-histiocytaires

D/ LES LYMPHOCYTES

sont de petites cellules, mesurant de 7 à 8 μ , présentant un noyau volumineux avec une chromatine condensée en bloc et un cytoplasme peu abondant, pauvre en organites, ce qui les oppose aux lymphoblastes dont ils sont censés descendre, et qui a longtemps fait croire qu'ils étaient des cellules "en fin de course"

Les lymphocytes ont une double origine:

1/ Organes lymphoïdes primaires

qui sont eux-mêmes de 2 types, à l'origine de 2 sortes de lymphocytes:

-Le thymus: lieu de maturation des lymphocytes T à partir de cellules souches provenant de la moelle hématopoïétique.

-La bourse de Fabricius: → lymphocytes B

2/ Les organes lymphoïdes secondaires

se retrouvent au niveau de tout l'organisme: (rate-amygdales-pancréas-foies-tonsilles caecales), dans de nombreux organes, car l'absence de ganglions lymphatiques est compensée chez les oiseaux par la colonisation de nombreux tissus par des cellules lymphoïdes.

Ces organes lymphoïdes secondaires sont colonisés secondairement par les lymphocytes élaborés dans le thymus ou la bourse de Fabricius.

Les lymphocytes T et B ont des propriétés cellulaires:

LYMPHOCYTES T:

peuvent être remis en circulation, effectuant le circuit:

sang → ganglions → lymphé efférente → canal thoracique → sang.

Après contact spécifique avec l'Ag → cellule blastique, capable de se multiplier en donnant de nouveaux petits lymphocytes qui sont des cellules effectrices.

Ils sont le support de l'immunité à médiation cellulaire.

LYMPHOCYTES B:

après contact avec l'Ag → plasmocyte; cellule à potentiel de synthèse élevé qui synthétise les: Immunoglobulines.

Ils sont le support de l'immunité humorale.

Cette étude physiologique permet donc:

de rappeler l'origine commune de toutes les cellules sanguines;
et des cellules sanguines et conjonctives, ce qui permet de comprendre qu'un même agent peut donner indifféremment naissance à des tumeurs conjonctives ou sanguines.

de remémorer la multiplicité des organes lymphoïdes:
multiplicité qui se retrouvera dans les localisations lésionnelles des leucoses - lymphoïde surtout.

de distinguer

2 sortes de lymphocytes:

qui ne sont pas nécessairement simultanément touchés par le processus tumoral: lymphocyte T (Herpes)

lymphocyte B (leucose)

V I R O L O G I E

Cette partie, très importante, nous conduira à envisager successivement:

les propriétés des virus leucémogènes et sarcomatogènes.

l'étiologie de l'infection.

le mode d'action des virus: la pathogénie.

I-ETUDE DES VIRUS LEUCEMOGENES ET SARCOMATOGENES:

Ils constituent sur le plan virologique et immunologique, un groupe de virus très homogène appartenant à la famille des Ribovirus oncogènes ou Oncornavirus, qui comprend:

-les virus responsables des leucémies et hémato-sarcomes.

-les virus responsables des cancers conjonctifs (sarcomes) ou virus sarcomatogènes.

-les virus des cancers mammaires, notamment le virus de la tumeur de BITTNER de la souris.

1/MORPHOLOGIE

Aspect de particules virales de type C (selon la classification de BERNHARD). Selon leur morphologie, on distingue:

-Des particules virales immatures et non infectieuses qui apparaissent comme des éléments arrondis de 100 à 200 μ de diamètre, constitués de deux cercles concentriques denses aux électrons; l'externe correspondant à l'enveloppe virale
l'interne " à la nucléocapside
ou corps du virus.

-Des particules virales mûres et infectieuses, de même taille que les précédentes, également de forme arrondie constituées: d'une enveloppe externe
et d'un nucléotide central dense aux électrons
qui résulte de l'affaissement et de la densification de la nucléocapside virale.

Les particules virales ne s'observent qu'à l'extérieur des cellules ou dans les vacuoles intra-cytoplasmiques.

On ne les retrouve jamais dans le cytoplasme

fondamental des cellules infectées, car elles se forment par bourgeonnement à la surface de la cellule et entraînent lors de leur libération un fragment de la membrane cellulaire qui constitue l'enveloppe externe du virus.

Ce mode de formation permet donc la libération de virus sans destruction de la cellule et aboutit à l'incorporation dans le virion de matériel emprunté à la cellule hôte.

2/ CONSTITUTION CLINIQUE:

a/L'acide nucléique est un RNA monocaténaire porteur de l'information génétique virale.

- son poids moyen est élevé: 10^6 à 10^7 Daltons.
- sa constante de sédimentation est de 65-70 S.
- La molécule d'ARN est formée de 4 sous-unités (35S)
- Si on le dénature on obtient ces sous-unités à 35 S et 15 à 20 molécules d'ARN de constante de sédimentation 4S, qui jouent un rôle d'initiation dans la réplication.

b/ Les protéines virales

sont situées dans la capside et l'enveloppe externe; elles correspondent aux Ag viraux et comprennent aussi, différents enzymes spécifiques du virus (DNA polymérases, nucléases, ligases).

Le virus de la myéloblastose possède une ATPase.

Tous les virus leucémogènes et sarcomatogènes sont sensibles à l'éther et à l'alcool.

3/CARACTERES IMMUNOLOGIQUES DES ALV ET RSV.

Ils possèdent 2 sortes d'Ag: viraux et cellulaires.

Les antigènes apparaissent à la surface de la cellule transformée. Ils n'existent pas dans le virion, ni à l'intérieur de la cellule.

In vivo, ils sont responsables des réactions immunitaires jouent un rôle déterminant dans le devenir des tumeurs.

a/ Les antigènes viraux :

sont de deux sortes: Ag de groupe → nucléocapside virale
Ag de type (=sous-groupe), situés sur l'enveloppe externe du virus.

L' antigène de groupe = Ag GS

Son existence a été mise en évidence par les travaux de SARMA-TURNER et HUEBNER en 1964: Ils constatent que le sérum des animaux porteurs de

tumeurs provoquées par une souche de RSV (souche Schmidt-Ruppin) contient des Ac fixant le complément.

Ces Ac sont dirigés non seulement contre la souche de virus utilisée, mais aussi contre les différentes souches de ALV et RSV utilisées au laboratoire ou isolées de tumeurs spontanées.

Cet Ag de groupe correspond à la nucléocapside virale.

Il est commun à l'ensemble des virus leucémogènes et sarcomatogènes d'une même espèce.

On peut le révéler par différentes techniques:

Fixation du complément

Précipitation en gèlose

Immunofluorescence.

Il provoque l'apparition d'Ac anti-GS

La fixation du complément est dénommée COFAL-Test (complément fixation Avian Leukosis Test).

La découverte de SARMA s'est révélée d'une importance capitale dans l'étude des tumeurs aviaires:

-elle souligne une fois encore la parenté étroite qui existe entre les virus leucémogènes et sarcomatogènes.

-elle permet de définir les virus appartenant à ce groupe.

Par définition, un virus Cofal négatif n'appartient

pas au groupe des virus leucémogènes et sarcomatogènes aviaires. Ceci permet d'exclure le virus de la Maladie de MAREK, et celui de la réticulo-endothéliose, bien qu'il soit pourvu d'une transcriptase réverse qui donne des réactions croisées avec eux.

Chez les mammifères l'Ag de groupe comporte au moins deux fractions distinctes:

-Une fraction gs 1, spécifique d'espèce

-Une fraction gs 3, ou une fraction interspécifique qui est commune à la plupart des oncornavirus (souris, rat, chat, hamster, singe, porc, homme.)

Les antigènes de type ou de sous-groupe.

découverts par VOGT et ISMIAZI

à partir de 1966.

Ils sont localisés sur l'enveloppe externe du virus.

Ils permettent de distinguer plusieurs variétés immunologiques ou types antigéniques parmi les différents virus leucémogènes et sarcomatogènes isolés dans une espèce animale. Ils provoquent l'apparition d'Ac neutralisants.

On reconnaît l'existence de 7 sous-groupes:

- A et B : les plus répandus et les mieux connus.
 C-D-E : isolés plus récemment et moins bien connus.
 F et G : sous-groupe du faisceau

Identifiables par séro-neutralisation, immuno-fluorescence, par l'emploi du RIF Test, fixation du Cplt. Cette distinction immunologique est importante, car elle permet une classification précise des virus, préférable à la classification anatomo-pathologique d'après les lésions qu'ils provoquent, trop aléatoire.

b/ Les antigènes cellulaires ou Ag de membrane:

Ils apparaissent à la suite de l'infection de la cellule par les oncornavirus.

Ils sont spécifiques du virus.

Ils se localisent à la surface des cellules infectées.

Ils provoquent l'apparition d'Ac cytotoxiques qui ont un rôle protecteur.

On les met en évidence par des techniques de cytotoxicité et d'immuno-fluorescence.

4/ PROPRIETES BIOLOGIQUES.

a/ Modalités de la répllication virale.

Le virus est adsorbé à la surface de la cellule si, elle possède des récepteurs aux glycoprotéines de surface. Certains agents (virus Sendai) peuvent altérer la membrane cellulaire et permettre aux glycoprotéines du virus de s'y fixer.

La pénétration de la particule virale dans une cellule sensible est suivie de la décapsidation du virus et de la libération de l'ARN viral.

sous l'action d'une enzyme spécifique du virus, la reverse-transcriptase (ou DNA polymérase RNA dépendante).

Il y a transcription à partir de l'ARN virale d'une copie de l'ADN monocaténaire.

puis elle est transformée à son tour en ADN bicaténaire grâce à une deuxième enzyme virale, la DNA polymérase-DNA dépendante.

La copie d'ADN bicaténaire néoformée ou Provirus (TEMIN) est ensuite intégrée dans le génome de la cellule par

l'intervention d'endonucléase et de ligases également d'origine virale.

Lors de la duplication de l'ADN de la cellule au cours de la division cellulaire, l'ADN du provirus duplique également, ce qui assure la transmission du provirus aux cellules filles et la persistance de l'information génétique virale dans la descendance de la cellule infectée.

Le provirus intégré possède d'autre part, l'information génétique nécessaire à la transformation cancéreuse de la cellule et à la production de nouveaux virions dont le génome est constitué d'ARN identique à celui de la particule virale infectante.

Les cellules infectées ne sont pas toujours le siège de tous ces événements; il existe des modalités intermédiaires telles:

-la production de virus sans transformation de la cellule.

-la transformation de la cellule sans production de virus.

-l'intégration du pro-virus sans transformation de la cellule ni production de virus.

b/Comportement des virus leucémogènes et sarcomatogènes in vitro en culture cellulaire.

Il est différent:

-Les virus leucémogènes:

L'infection in vitro par les virus leucémogènes ne s'accompagne d'aucune modification de la forme et du comportement des cellules infectées.

On appelle ceci "état d'infection chronique des cellules" ou "steady state"

Le virus de la myéloblastose aviaire fait cependant exception à cette règle.

-Les virus sarcomatogènes:

modifient par contre le comportement des cellules en culture: elles se multiplient activement.

Elles constituent des empilements formés de plusieurs couches: "les foyers de transformation".

Le nombre des foyers est proportionnel au nombre des particules infectantes, ce qui permet donc le titrage in vitro; le titre infectant étant exprimé en unités Formatrices de Foyer (F.F.U.)

La transformation des cellules *in vitro* par les virus sarcomatogènes est comparable dans une certaine mesure à la cancérisation des cellules *in vivo*.

-Interférence virale: le RIF Test

L'étude de la transformation du RSV en culture cellulaire a conduit à la découverte fondamentale de RUBIN en 1960:

-certaines cultures de fibroblastes de poulets inoculées avec le RSV ne subissent pas de transformation et semblent résistantes à l'infection par ce virus.

-l'adjonction du surnageant de cultures résistantes à des cultures initialement sensibles les rend résistantes à l'inoculation ultérieure de RSV.

-le milieu de culture contient donc, selon la terminologie de RUBIN, un facteur qui provoque la résistance au RSV :

C'est le Resistance Inducing Factor ou Rif

-le surnageant des cultures ne contenant aucun élément cellulaire, RUBIN conclut à un phénomène d'interférence virale, le RIF étant dans ces conditions un virus. L'étude en M.E. de ce surnageant révèle d'ailleurs la présence de particules virales de type C, sensibles à l'éther.

-Le RIF présente les caractères des virus leucémogènes aviaires. Inoculé à des poulets, il provoque l'apparition de lésions de lymphomatose.

Les fibroblastes résistants d'emblée provenaient tous de poulets issus d'élevages atteints de leucose lymphoïde et étaient dans ces conditions spontanément infectés par le RIF.

Les autres virus leucémogènes induisent également une résistance au RSV et se comportent donc comme le RIF.

La découverte de RUBIN est fondamentale:

-sur le plan théorique:

Le phénomène d'interférence virale entre ALV et RSV confirme la parenté étroite entre les deux groupes de virus:

PIRAINO (1967) estime que la pénétration du virus leucémogène dans une cellule sensible détruit les récepteurs spécifiques situés à la surface de la cellule et empêche ainsi une surinfection par un 2^{ème} virus utilisant les mêmes récepteurs cellulaires.

-Sur le plan pratique:

RUBIN, s'appuyant sur ces constatations expérimentales, a mis au point une épreuve de laboratoire, le RIF Test, qui utilise les phénomènes d'interférence virale pour la détection de l'infection par les A.L.V.

Ce test joue un rôle important dans l'étude des propriétés antigéniques des virus.

c/ Production de virus par les cellules infectées:

L'infection d'une cellule peut ou non, s'accompagner de la production de nouvelles particules virales-

Lorsque la cellule infectée produit du virus, elle est dite permissive, et l'on parle alors de situation virogène ou virogénie.

Dans le cas inverse: la cellule est dite non permissive, et l'on parle d'avirogénie

Mais dans de nombreux cas, en soumettant une cellule non permissive à différentes méthodes d'induction, l'état d'avirogénie peut se transformer en état de virogénie.

d/Induction de la virogénie in vitro par surinfection virale:

Cette méthode s'applique aux virus sarcomatogènes défectifs. La notion de défektivité a été découverte par RUBIN et HANAFUSA en 1960 lors de l'étude de la souche BRYAN du RSV.

-Ce virus est capable, seul, de transformer les cellules infectées, mais il est incapable de coder son enveloppe externe et de bourgeonner à la surface de la cellule.

-Sa production nécessite la surinfection par un ALV du virus auxilliaire ou virus complémentaire, ou Helper; qui code non seulement sa propre enveloppe, mais également celle du virus sarcomatogène défectif.

-Dans ces conditions, la cellule infectée produit d'une part, des virus leucémogènes, d'autre part, des virus sarcomatogènes dont l'enveloppe possède les mêmes Ag de type que ceux présents sur l'enveloppe du virus leucémogène auxilliaire.

-Ces phénomènes de défektivité et complémentarité confirment une fois de plus l'étroite parenté entre les virus leucémogènes et sarcomatogènes d'une même espèce animale.

e/INDUCTION DE LA VIROGENIE IN VITRO PAR LES AGENTS

CHIMIQUES:

Les plus utilisés sont le 5 bromodésoxyuridine
5 iodo "

la phyto
la cycloheximide

Les radiations ionisantes ont permis de produire
l'ALV à partir de cellules de poulet "virus-free-"

L'innoculation de cellules tumorales peut induire
"in vivo" la virogénie, ce qui conduit à la notion de:

Virus endogènes-

Ce sont des virus qui font partie intégrante de la cellule hôte et sont présents dans cette dernière sous une forme latente en l'absence d'une surinfection virale exogène.

Leur présence dans la cellule ne s'accompagne d'aucune expression morphologique ou immunologique.

Ils sont révélés par une des méthodes d'induction de la virogénie, mais sont toujours produits par la cellule hôte, sans l'intervention d'une surinfection virale exogène.

Ils présentent tous les caractères des autres oncornavirus: morphologie, constitution chimique, propriétés immunologiques.

Ils ne répliquent pas, en général dans les cellules de l'espèce animale d'origine, mais dans les cellules d'espèces hétérologues (virus xénotropiques).

Leur pouvoir oncogène dans l'espèce d'origine ou dans d'autres espèces n'est pas établi de façon formelle.

5/ PRINCIPALES SOUCHES DE VIRUS ALV et RSV.

Classification:

a/ Sous-Groupe A:

Virus leucosiques avec les RAV₁, ₃, ₄, ₅

FAV₁ ou virus associé au sarcome de FUYINAMI

RIF₁

RPL₁₂ responsable d'une lymphomatose des poules

R " de la leucose érythroblastique

BAI-A " de la myéloblastose

le virus de l'ostéopétrose.

Virus sarcomatogènes:SR-RSV₁ (souche Schmidt-Ruppin)

MH-RSV (souche Mill-Hill)

sarcome de FUYINAMI

b/ Sous-groupe B:Virus leucosiques:RAV₂ → leucose lymphoïde ou pseudotype de
AMV₂ → myéloblastose sarcomeVirus sarcomatogènes:

SR-RSV (souche Schmidt-Ruppin)

HA-RSV (souche Harris)

c/ Sous-groupe C:Virus leucémogènes:RAV₇ et RAV₁₉ → lymphoïdes ou pseudo-types de
sarcomeVirus sarcomatogènes:

PR-RSV (souche Prague)

B-77-RSV (souche B 77)

d/ Sous-groupe D:Virus leucosiques=RAV₅₀ → leucose lymphoïde ou pseudo-type de
sarcomeVirus sarcomatogènes:

RS-RSV D (souche Schmidt-Ruppin)

CZ-RSV (souche Carr-Zibler)

e/ Sous-groupes E-F-G: bien connus

F et G- sous-groupes du faisan.

Les virus appartenant au même sous-groupe portent le même Ag. d'enveloppe et la même spécificité de l'interférence qu'ils induisent. Chaque virus induit surtout un type de tumeur lors d'injection expérimentale.

Actuellement, on a donc isolé un nombre impressionnant de souches de virus leucémogènes et sarcomatogènes à partir de différentes tumeurs spontanées.

Nous allons étudier un peu plus en détail, les principales souches étudiées au laboratoire.

6/ ETUDE DETAILLEE DES PRINCIPALES SOUCHES d'ALV.

a/La souche BAI-A est le virus de la myéloblastose aviaire :

La plus étudiée et la mieux connue.

Isolée par BEARD en 1950 d'un stock viral qui comportait 2 virus distincts:

le virus BAI-A (=virus de la myéloblastose)

le virus E (=virus de l'érythroblastose)

Les tumeurs provoquées par le virus BAI-A:

-sont le plus souvent des myéloblastoses;

-mais ce n'est pas le seul type lésionnel observé=

l'inoculation de poussins de 15 jours donne 2-3 mois plus tard: 80% de myéloblastose.

15-18 mois plus tard: sur les sujets restants: néphroblastomes, sarcomes, lymphomatose, ostéopétros.

-BURMESTER (1959), obtient 80% de tumeurs rénales sur des poussins inoculés à l'âge de 1 jour-

-La souche BAI-A ne provoque jamais de lésions d'érythroblastose.

Le virus BAI-A

Présente des propriétés originales qui permettent de les différencier des autres virus leucémogènes.

Transformation des myéloblastes in vitro:

-Infection de myéloblastes de poulet en culture cellulaire

→ apparition de foyers de transformation-

-Les cellules infectées prolifèrent activement et survivent indéfiniment, alors que les myéloblastes normaux ne survivent habituellement pas plus de 3 mois en culture-

-Le virus BAI-A est le seul exemple de virus leucémogène provoquant une transformation en culture cellulaire-

Activité enzymatique du virus:

-HOMMAERTS montre que le plasma des oiseaux leucémiques présente une activité déphosphorylante intense, due à la présence d'une enzyme: l'ATPase qui agit sur le phosphate terminal de l'adénosine triphosphate.

-L'ATPase est associée à la particule virale

-De Thi en 1967 utilise la réaction de Wachtin -Meisal qui permet de visualiser au M.E. l'activité ATPasique par un précipité de phosphate de plomb dense aux électrons.

-L'ATPase apparaît localisée sur l'enveloppe externe du virion .

-L'enzyme associée à la particule virale est d'origine cellulaire .Le milieu cellulaire des myéloblastes présente en effet, également, une activité ATPasique intense.

-La particule virale acquiert donc l'ATPASE lors de son bourgeonnement au niveau de la surface cellulaire, et la constitution de son enveloppe externe.

L'origine cellulaire de l'ATPase est d'ailleurs confirmée ,par le fait que le virus produit par des cellules dépourvues d'activité enzymatique telles que les cellules des tumeurs rénales, par exemple, ne présente pas d'activité ATPasique.

b/La souche RPL₁₂

Isolée par OLSON et BURMESTER à partir de lésions de la lymphoïde spontanée.

Les tumeurs provoquées par souche RPL₁₂:

→ .Lymphomatose dans la plupart des cas.

.mais aussi:érythroblastose, et plus rarement sarcomes ;angiomes et ostéopétrose.

L'injection à faible dose de virus → engénéral la leucose lymphoïde, à forte dose de virus → l'érythroblastose et autres types de tumeurs.

Le virus RPL₁₂.

Présente les caractères des ALV: ne transforme pas les fibroblastes de poulets in-vitro.Est dépourvu d'activité enzymatique.

c/ La souche R.

Isolée par ENGELBRECHT et HOLM de lésions érythroblastiques- Virus purifié et étudié par ECKERT en 1956.

Les tumeurs provoquées par la souche R.

-essentiellement érythroblastose.Mais aussi sarcomes ou leucose lymphoïde;d'après BEARD, elle ne provoque jamais de myéloblastose.

Le virus R

possède les propriétés des ALV= pas de transformation in vitro-pas d'activité enzymatique-

d/ Conclusion:

Il existe donc de très nombreuses souches d'ALV isolées et étudiées dans différents laboratoires (plus de 70).

Toutes sont capables de provoquer l'apparition de lésions tumorales très diverses, selon les conditions d'inoculation.

L'impossibilité d'attribuer à une souche donnée un effet pathologique spécifique pose le problème de la pureté des souches utilisées, c'est à dire, de savoir si elles ne contiennent qu'un seul virus ou s'il s'agit d'un mélange de virus à activités différentes.

BALUDA isole et purifie en culture cellulaire un virus capable d'induire différentes sortes de tumeurs. Après un clonage rigoureux, ce virus conserve son polymorphisme lésionnel lors d'injection au poulet.

Un virus leucémogène unique semble donc capable de déterminer une très grande variété de tumeurs selon les conditions utilisées pour l'inoculation.

7/ PRINCIPALES SOUCHES DE RSV.

Les différentes souches de virus sarcomatogènes sont actuellement réunies sous la dénomination générale de virus du sarcome de ROUS:RSV

Ces différentes souches ont en commun:

-leur rôle pathogène → presque toujours des sarcomes.

-leur pouvoir de transformation in-vitro.

Elles se distinguent les unes des autres par:

-leurs propriétés antigéniques

-les modalités de leur répllication

-leur pouvoir pathogène éventuel pour d'autres espèces de mammifères et d'oiseaux.

a/Principales souches de RSV utilisées au laboratoire:

-Souches isolées à partir de la 1ère tumeur transmise par ROUS.

-Souche Schmidt-Ruppin	I 953	} Ag différents
-Souche Carr-Zilber	I 961	

-Souche BRYAN

Isolée en 1946 d'un sarcome musculaire spontané; très utilisée car présente des caractères très particuliers.

-Souche B₇₇

Isolée en 1964 par ALTANER d'un sarcome hépatique spontané.

-Souche Prague

Obtenue par SVOBODA à partir d'un stock viral isolé de lésions d'érythroblastoses par ENGELBRECHT-HOLM.

-et aussi, souches MILLHILL; HARRIS; FUJINAMI, très largement utilisées au laboratoire.

-La répllication des virus de ROUS: défektivité et compétence.

L'étude du comportement des virus sarcomatogènes en culture cellulaire a montré que l'infection de la cellule s'accompagne d'une transformation de celle-ci.

Il apparaît également que la production de particules virales par la cellule infectée, est indépendante de la transformation.

Les virus de Rous se divisent en 2 groupes selon les caractères de leur répllication: virus compétents et défectifs.

-Les virus compétents.

exemple: le RSV souche Schmidt-Ruppin.

L'infection des fibroblastes de poulet en culture cellulaire provoque la transformation des cellules, et la production de particules virales par les cellules transformées. Le virus se retrouve dans le surnageant des cultures.

Ce virus capable à la fois de transformer les cellules et de s'y répliquer, est dit "compétent".

Les sarcomes produits chez le poulet produisent également du virion, la tumeur étant transmissible par filtrat acellulaire.

-Les virus défectifs.

dont le type est la souche BRYAN, se comportent différemment.

L'injection de la souche BRYAN → fort pourcentage de sarcomes, mais chez les animaux qui ne présentent pas de tumeur apparaît après plusieurs mois une leucose lymphoïde.

L'injection de virus BRYAN à faible dose → des cellules sarcomateuses ne produisant pas de particules virales et parallèlement augmentation du pourcentage de leucoses.

La souche BRYAN est-elle constituée d'un seul virus présentant un tropisme pour plusieurs types cellulaires comme les ALV ou est-elle constituée d'un mélange de virus?

Les travaux de RUBIN, TEMIN, VOGT, et HANAFUSA, entre 1962 et 1964, ont montré que la souche BRYAN était en fait constituée d'un mélange de plusieurs virus.

Par la méthode des dilutions limitées, on a obtenu un virus sarcomatogène pur → souche BRYAN, et un virus non transformant, baptisé RAV (Rous Associated Virus)

Ce RAV, injecté au poussin → lymphomatose, et appartient donc au groupe des ALV.

L'étude de la souche BRYAN et de son virus associé a conduit à une découverte importante:

L'addition au milieu de culture de sérum anti RAV qui le neutralise, modifie le comportement du RSV qui est toujours capable de transformer les cellules, mais elles ne produisent plus de virus: cellules non productives.

Si on ajoute du RAV au milieu de culture, la production virale réapparaît de nouveau.

Selon le virus leucosique utilisé, les particules virales produites possèdent des types Ag différents, qui sont ceux du virus ajouté.

Le RSV BRYAN apparaît donc comme un virus incomplet, capable de transformer les cellules, mais incapable de coder son enveloppe externe, de bourgeonner à la surface des cellules et de les quitter: il est dit "défectif".

La production des particules virales nécessite la surinfection par un virus auxiliaire ou virus Helper, appartenant au groupe des ALV qui intervient en codant non seulement sa propre enveloppe, mais aussi celle du virus défectif.

La découverte du caractère défectif du virus BRYAN a une importance considérable en cancérologie:

Il n'est pas le seul à présenter cette particularité: il en est de même pour:

- la souche Harris de RSV
- le virus du sarcome murin de HARVEY et MOLONEY (1964)
- le virus du sarcome félin de GARDNER.

Il s'agit donc, d'une propriété générale des virus sarcomatogènes isolés dans différentes espèces.

Elle permet d'expliquer l'absence de particules virales dans certaines tumeurs, qui sont donc bien des tumeurs virales, mais non infectieuses et non transmissibles.

Selon MORTON, cette particularité permet d'expliquer l'échec de l'isolement des virus des sarcomes humains.

Pouvoir pathogène des RSV pour les autres espèces.

Ces virus ont surtout été étudiés chez le poulet, mais de nombreuses espèces d'oiseaux et de mammifères sont sensibles à l'injection expérimentale.

Inoculation à d'autres espèces d'oiseaux

L'injection expérimentale → sarcomes chez le faisan, la dinde, le pigeon, le canard, la caille.

Inoculation aux mammifères.

Seules les souches de virus compétents telles les souches S, Carr-Zilber, Prague, B₇₇, sont pathogènes chez les mammifères.

L'injection → sarcomes au point d'injection chez les souris-hamster-rat-cobaye.

L'injection intra-cérébrale au chien nouveau-né → gliomes et méningiomes.

En culture cellulaire, ces différentes souches sont capables de transformer les cellules, mais elles ne produisent pas de virus.

CONCLUSION:

Les ALV et RSV constituent une famille très homogène caractérisée par des propriétés morphologiques, c'est à dire chimiques et immunologiques communes.

Il faut également retenir les relations étroites qui existent entre le virus et la cellule:

-existence de sites spécifiques à la surface de la cellule, indispensables à la fixation et la pénétration de la particule virale.

-la participation de la cellule à la constitution du virion puisque la membrane de la cellule constitue l'enveloppe externe du virus portant l'Ag de type.

-le cytotropisme multiple de certains virus selon les conditions d'inoculation.

Ces constatations laissent prévoir, au cours de la cancérogénèse l'intervention de multiples facteurs, tenant à la fois au virus et à l'hôte.

ETIOLOGIE GENERALE

Elle va nous conduire à envisager en détail, les modalités de l'infection et de la transmission des leucoses.

A la lumière des connaissances récemment acquises sur les modalités de la réplication virale, on peut envisager 2 modes de transmission:

1/ Transmission des particules virales produites par les cellules infectées

soit horizontalement

soit verticalement

2/ Transmission génétique liée à l'intégration d'une copie du génome viral dans le génome de la cellule

I- LA TRANSMISSION DES PARTICULES VIRALES produites

par les oiseaux infectés est la modalité la plus anciennement connue, mais finalement la moins fréquente.

Elle donne lieu à un cycle infectieux que PURCHASE (1970) explique ainsi:

Un parquet parental peut être divisé en 4 groupes d'oiseaux, selon: qu'ils ont des Ac

.qu'ils n'en ont pas

.qu'ils ont des virus

.qu'ils n'en ont pas.

1/ Dans la plupart des parquets: 75% des animaux ont des Ac et pas de virus }

Les Ac des parents sont transmis à la progéniture par l'intermédiaire du jaune. Ces Ac maternels persistent 3 à 4 semaines - la durée de survie étant proportionnelle au titre d'Ac dans le sérum des parents.

Ce sont ces Ac qui protègent les volailles de l'infection pendant les premiers jours de leur vie.

Plus tard, les poulets perdent leur Ac et peuvent s'infecter à partir de l'environnement. On a alors une virémie transitoire qui est ensuite remplacée par des Ac circulants acquis, qui persistent toute la vie de l'animal.

2/ Parmi les 25, % de sujets restants:

Quelques-uns sont virémiques et n'ont pas d'Ac
correspondant au virus homologue (1% environ)

Les parents de cette catégorie transmettent toujours du virus dans les oeufs. On peut retrouver des quantités importantes de virus, dans la plupart des organes de l'embryon, à la fois par des techniques virologiques et la microscopie électronique.

Il y a production de virus dans le pancréas, on retrouve du virus dans le canal pancréatique, il passe dans les voies digestives et est excrété avec le méconium.

On retrouve aussi du virus dans la salive et les fécès d'animaux infectés depuis longtemps. Ce virus est la principale source de l'infection pour les animaux sans Ac, réceptifs du parquet.

Les animaux virémiques n'acquièrent pratiquement pas d'Ac car ils sont tolérants au virus qui n'est ainsi jamais éliminé. Le rythme de l'excrétion virale diminue avec l'âge. Ce sont ces sujets qui sont la plus grande source de contagion. Cette modalité de transmission, bien qu'assez rare: 1% est fondamentale dans la réalisation du cycle infectieux-

3ème Groupe: Ac^+ - V^+ :

issus de parents transmettant le virus par les oeufs de façon intermittente - Pas de virus circulant chez ces sujets mais présence d'Ac acquis.

Dans le 4ème Groupe, on ne peut détecter ni virus, ni Ac $\Rightarrow$ 23% des animaux.

Cette absence de virus et d'Ac peut s'expliquer de différentes façons:

- les techniques connues ne sont pas assez sensibles pour détecter de petites quantités de virus ou d'Ac.

- les oiseaux peuvent être génétiquement résistants à un ou plusieurs virus ALV-RSV et peuvent ainsi ne jamais être infectés.

- il est encore possible, que quelques oiseaux, bien que sensibles aient pu par hasard échapper à l'infection, et n'élaborent pas d'Ac. Cela paraît peu probable.

- quelques oiseaux peuvent avoir été infectés par un virus ALV-RSV d'un autre sous-groupe, ou un virus du même sous-groupe antigéniquement différent du virus utilisé dans le test diagnostique. Les Ac produits contre ce virus peuvent protéger contre la plupart des virus du parquet, et n'être pas détectables par les tests de laboratoire employés. Ces sujets, peuvent ne pas héberger de virus infectieux, mais contenir intégrés dans leur génome, des génomes d'oncornavirus. Ils transmettront donc le virus selon la 2ème modalité.

II-TRANSMISSION GENETIQUE

Considérée à l'heure actuelle comme la modalité la plus importante.

1/ Selon HUEBNER la plupart, sinon toutes les cellules des vertébrés contiennent intégrés dans leur génome, des génomes d'oncornavirus. Ils sont transmis automatiquement par la cellule à sa descendance, et par les parents à leur progéniture par l'intermédiaire du génome des cellules germinales.

2/ Dans la majorité des cas, grâce à l'existence de facteurs répresseurs, sa présence demeure totalement occultée.

Mais chez certains individus, pour différentes raisons: constitution génétique

influence de l'âge

" de facteurs exogènes jouant le rôle d'inducteurs (agents, phénomènes physiques ou chimiques, (hormonaux....)

→ dérépression du génome viral

→ selon les cas: -production de particules virales
-transformation cancéreuse de la cellule
-les 2 phénomènes en même temps.

Cette théorie est intéressante car elle permet de comprendre l'origine et les circonstances d'apparition des virus endogènes révélés expérimentalement par les différentes méthodes d'induction de la virogénie.

Met en outre, l'accent sur les facteurs répresseurs endocellulaire, qui s'opposent dans la quasi totalité des cas à l'expression du pouvoir oncogène du virus, mais permettent cependant la transmission verticale.

3/ Certains auteurs considèrent même actuellement que les génomes des oncornavirus seraient des constituants normaux du génome cellulaire et joueraient peut-être un rôle dans la différenciation de la cellule. (TODARO, 1975)

Un problème reste à élucider:

Comment une cellule porteuse du génome viral, peut-elle être infectée sur le mode horizontal, et quelles sont les interactions qui s'établissent entre les génomes viraux endogènes et exogènes?

4/ La transmission des virus ALV-RSV peut donc s'effectuer selon 3 modalités.

a/ Transmission génétique par l'intermédiaire des gamètes.

Les poules sont impliquées dans la transmission au poussin,

contrairement à une opinion longtemps admise (PAYNE 1979) constate que le rôle des coqs était tout à fait négligeable

b/Transmission de virus infectieux:

Verticalement: par les poules infectées qui pondent des oeufs infectés.

Horizontalement: par contamination des sujets sains selon des modalités communes à de nombreuses maladies infectieuses

Ces deux dernières modalités sont très fréquentes en matière de leucose aviaire car les virus sont très répandus. Il est rare de trouver un parquet commercial indemne mais il y a de grandes variations entre le nombre d'animaux porteurs, soit d'Ac, soit de virus, et les variations au cours du temps peuvent également être très importantes.

Les virus du sous-groupe A sont les plus répandus.

Les autres sous-groupes sont moins répandus.

5/ Les matières virulentes.

seront donc représentées:

-par les oeufs issus de poules virémiques.

-par toutes les sécrétions et excrétions des sujets malades, puisque le virus est présent dans tout l'organisme.

Il est surtout éliminé par la salive et les fécès, et ensuite disséminé par les litières et le matériel.

Dans les conditions expérimentales: sang-sérum-broyats d'organes-fécès sont infectants dans des conditions et des délais variables.

6/La résistance du virus est assez considérable:

Rous et Coll ont les premiers montré que les tissus de sarcomes aviaires desséchés et réduits en poudre pouvaient rester infectieux des mois à température ambiante.

On considère en moyenne que les sécrétions peuvent rester virulentes 2 mois.

Il est stable pour des pH allant de 5 à 9.

très résistant aux UV et aux rayons X.

mais: à température labile: détruit en 5 mn. à 56°

sensible aux solvants des lipides (l'éther fait complètement disparaître le pouvoir infectieux) comme tous les virus enveloppés.

se conserve bien au froid: -70°, ou lyophilisés.

Lors de transmission horizontale, la contagion peut être directe ou indirecte.

Directe: par contact avec les oiseaux virémiques

Indirecte: par l'intermédiaire de nombreux vecteurs:

inanimés: poussières-litières-aliments-eau de boisson
excréments-matériel d'entretien et de trans-
port.

animés: personnel-visiteurs-oiseaux-rongeurs-insec-
tes (on a même accusé les insectes hématophages
d'être des agents d'inoculation. Enfin rappelons ici le
rôle des vaccins vivants préparés sur oeufs embryonnés
éventuellement porteurs de virus leucosique, qui peuvent
contaminer non seulement les oiseaux, mais aussi d'autres
espèces (l'homme en particulier).

7/La réceptivité

est un aspect très important de cette étiologie.

a/Les facteurs extrinsèques:

sont assez mal connus, mais sans doute très importants
car capables d'inhiber les agents répresseurs des virus
endogènes (confondre les modalités de transformation de
l'état d'avirogènie en état de virogènie).

- Le contag

est un facteur bien connu, et très important:

-la dose infectante, dans les conditions expérimentales,
influe considérablement:

Sur la durée de l'incubation.

Sur la forme clinique déclenchée:

dans les conditions expérimentales:

l'inoculation du virus de la leucose myéloïde :

à forte dose → myéloblastose

à faible dose → anémie-néphroblastome

l'inoculation du virus de la leucose lymphoïde:

à forte dose → érythroblastose avec courte incubation

à faible dose → leucose lymphoïde avec longue incuba-
tion. Il en va certainement de même dans les conditions
naturelles.

-L'hygiène des locaux est pour cette
raison fondamentale:

Surpeuplement, surtout en atmosphère confinée.

Mauvaises conditions d'entretien:

nettoyages quotidiens et périodiques mal faits-
désinfections insuffisantes. Matériel mal entretenu.

Absence ou insuffisance de vide sanitaire.

Aliments et eau mal conservés...

augmentent l'intensité du contag.

-Les agressions.

peuvent jouer le rôle de facteurs déclenchants:

- erreurs d'alimentation:changements intempestifs
- " d'élevage :Température et hygrométrie mal réglées, avec surtout des écarts thermiques importants.
- habitat inconfortable.
- voyages dans de mauvaises conditions.
- stressés physiologiques:entrée en ponte
- vaccination-marquage-débecquage...

Certains produits peuvent diminuer la sensibilité à certaines souches d'ALV-RSV:

RUSOV et COLL.(1975) ont montré que l'inoculation d'érythropoïétine (érythropoietic Stimulating Factor) avant; pendant et après l'inoculation IV du virus de l'érythroblastose diminue la sensibilité des oiseaux, et augmente l'incubation.

L'influence des facteurs extrinsèques de réceptivité reste malgré tout assez mal connue.

b/Les facteurs intrinsèques le sont un peu moins:

-L'influence de l'âge

est considérable.

Ce sont les jeunes sujets qui sont les plus sensibles:

-A 21 jours les oiseaux sont 5 fois plus résistants qu'à 1 jour- Les oiseaux infectés congénitalement succombent 7 fois plus facilement que ceux qui sont infectés plus tard(RUBIN 1961)

-Les oiseaux infectés après l'éclosion sont probablement le siège d'une disparition précoce des Ac maternels:

- soit que le taux parental soit faible
- soit que le catabolisme des Ac soit particulièrement rapide. Ces oiseaux s'infectent alors à un âge où ils sont encore très sensibles-

Depuis qu'on sait que les sujets infectés congénitalement représentent un pourcentage très faible de la plupart des parquets(1%)on peut conclure que le plus grand nombre d'oiseaux mourant de leucose aviaire sont ceux qui ont acquis leur infection.

-Les sujets infectés plus tard(à quelques mois) sont peu sensibles → inoculation très longue

évolution très lente et parfois régression

des tumeurs.

COTTER et COLL(1973) ont montré que l'apparition des métastases à la suite de l'inoculation du RSV est en relation

directe avec l'âge de l'inoculation: d'autant plus nombreuses et rapides qu'elle a lieu plus tôt. Pour eux, ce phénomène est lié à l'acquisition de la maturité immunologique de l'hôte.

-On peut noter que le taux d'Ac ne permet pas de dire si l'animal mourra ou non de leucose: les sujets qui vont succomber ont souvent un titre d'anticorps très élevé.

-Le rôle du sexe

est assez controversé:

BURMESTER(1955) note que les mâles sont moins sensibles que les femelles: les cas sont plus rares chez le coq et le chapon.

La testotérone augmente la résistance des poussins.

Les oestrogènes diminuent l'incubation chez les sujets contaminés. En 1952 il émet l'hypothèse suivante:

Les jeunes poussins sont normalement imprégnés d'oestrogènes-Cette imprégnation diminue avec l'âge-

ce qui explique la plus grande sensibilité des jeunes.

-La race

est un facteur important:

La sélection semble augmenter la sensibilité; ceci s'explique par ce qu'on connaît de la résistance génétique.

- Résistance et sensibilité génétiques

Facteurs héréditaires, connus depuis longtemps, à la lumière des différentes observations.

Il existe des races de volailles spontanément résistantes à l'infection par les ALV-RSV (White-Rock), et à l'inverse des souches particulièrement sensibles.

Les travaux expérimentaux de VOGT et ISMIZAKI (1966-67), sont à la base de nos connaissances sur le support génétique de la sensibilité et de la résistance cellulaire à l'infection par les ALV-RSV.

Des études *in vitro* de la sensibilité ou de la résistance de fibroblastes d'origine génétique différente aux deux sous-groupes majeurs A et B, ont montré que les phénotypes cellulaires réagissent différemment à ces 2 sous-groupes:

certaines cellules sont résistantes à A et sensibles à B
" " " " à B " " à A
" " " " à A et B
" " " sensibles à A et B

Le croisement de volailles de génotypes différents et l'étude *in vitro* du comportement des fibroblastes

des hybrides permet de conclure à l'existence de gènes qui contrôlent le comportement des cellules et qui sont situés sur les autosomes.

La sensibilité ou la résistance à l'un de ces sous-groupes est sous la dépendance d'une seule paire de gènes qui comprend 2 allèles:

- pour le locus qui contrôle le sous-groupe A:

allèle de sensibilité a^s

allèle de résistance a^r

- pour le locus qui contrôle le sous-groupe B:

allèle de sensibilité b^s

allèle de résistance b^r

On sait en outre que l'allèle qui contrôle la sensibilité est dominant % allèle de résistance.

Aux 4 phénotypes précédemment identifiés, correspondent donc 3 génotypes possibles-

Les allèles de sensibilité contrôlent la présence des sites récepteurs sur la membrane cellulaire, alors que les allèles de résistance contrôlent l'absence de ces sites. Des études plus récentes se sont attachées aux autres sous-groupes: d'après PANI (1976):

-les sous-groupes A, B, et C sont contrôlés chacun par un locus autosomal unique.

-le sous-groupe D est moins connu. Mais il semble contrôlé par 2 loci

D'autre part, en 1974=BIGGS et PANI ont montré que les loci correspondants aux sous-groupes A et C sont très rapprochés; sans être complètement "linkés", alors que ceux des sous-groupes A et B, et B et C sont indépendants. Cette résistance génétique interviendrait à 2 niveaux: CRITTENDEN (1975):

-l'un contrôlant la résistance cellulaire à l'infection virale: C'est celui que nous venons d'envisager, il suit la loi de MENDEL et est très spécifique de sous-groupe.

-l'autre contrôle la résistance au développement de la tumeur chez les oiseaux infectés. L'hérédité est plus complexe, mais il est moins spécifique de sous-groupe.

SMITH et COLL (1974) ont montré que selon la résistance à l'induction et la croissance du sarcome de Rous, les sujets présentent des réponses leucocytaires différentes. Ceci permet donc d'envisager une prophylaxie basée sur la sélection génétique de souches résistantes. Selon le but de l'éleveur: éradication de l'infection virale ou diminution de l'incidence des tumeurs. Il pourra sélectionner sur la résistance à l'infection ou sur la résistance à la croissance de la tumeur.

Les sujets les plus résistants voient leur taux de leucocytes augmenter considérablement, 3 semaines après l'inoculation, ce qui correspond à la période où la tumeur devrait apparaître. La lymphocytose correspond à une augmentation des lymphocytes.

Les sujets moyennement résistants présentent une montée de leucocytes moins importante, représentée par des lymphocytes et des hétérophiles. Quand aux sujets sensibles, ils ne manifestent aucune modification.

La résistance génétique à la croissance de la tumeur pourrait donc faire intervenir les leucocytes, lymphocytes surtout, hétérophiles à un moindre degré.

Le dernier facteur de réceptivité méritant d'être mentionné est le:

-Facteur Individuel

-les sujets débiles-parasités sont plus sensibles.

-les maladies virales interrécurentes peuvent, au contraire, induire une certaine résistance.

C'est le cas lorsque les virus présentent une parenté antigénique avec une ou plusieurs souches d'ALV-RSV.

-SEVOIAN et WESTON (1972) ont montré que la vaccination à 1 jour contre la Maladie de Marek avec le virus Herpes, de la dinde, fait tomber la mortalité de 72 à 25%, à la suite de l'inoculation avec la souche ALV(JM) à 3 semaines.

KONSTANTINOV (1970) avait montré de la même façon que l'inoculation avec un virus leucosique (myélocytomatose MC 29), protégeait contre l'inoculation ultérieure d'un virus ayant une structure antigénique voisine (érythroblastose souche R).

C'est aussi le cas lors d'infection par le virus de la Maladie de Gumboro.

Le mécanisme est alors différent:

Les virus de la leucose lymphoïde inoculés chez le poussin se localisent dans les lymphocytes de la bourse de Fabricius qui les dissémine ensuite dans tous les organes lymphoïdes lorsqu'elle involue. (prouvé par le fait que l'infiltration lymphocytaire, de la leucose lymphoïde est due à un afflux de lymphocytes B.)

Le virus de Gumboro se localise préférentiellement à la bourse de Fabricius = PURCHASE et CHEVILLE (1975). L'inoculation des poussins d'1 jour avec un virus de la leucose lymphoïde, les expose au virus de la Maladie de Gumboro à 2 ou à 8 semaines. Dans les 2 cas, l'incidence de la leucose lymphoïde diminue considérablement, sans doute parce que le virus de la maladie de Gumboro détruit les lymphocytes burso-dépendants.

VORONINE (1975) a montré in vitro l'action inhibitrice du Virus de Newcastle sur la croissance du RSV inoculé 5 jours plus tard.

Un dernier point reste à éclaircir:

8/ Les voies de pénétration .

a/ Dans les conditions naturelles:

Les sarcomes apparaissent à la suite d'une injection cutanée de matériel virulent, les lésions préexistantes de la peau jouent un rôle favorisant. Les insectes piqueurs peuvent jouer le rôle d'agents inoculateurs.

Les leucoses sont transmises par voie aérogène ou orale.

b/ Dans les conditions expérimentales:

Toutes les voies ont été essayées. Le choix de la voie d'injection s'est révélé important sur la forme clinique qu'on détermine. C'est ce que nous allons voir plus en détail dans la pathogénie.

P A T H O G E N I E

LA CANCEROGENESE PAR LES VIRUS LEUCEMOGENES ET SARCOMATOGENES

Comprend 3 étapes successives:

L'infection de la cellules par le virus.

La cancérisation de la cellule infectée.

La croissance de la tumeur.

Au cours de ces étapes, le rôle des virus oncogènes et de l'organisme sont étroitement intriqués, aussi plutôt que d'étudier d'une part, les facteurs tenant au virus, d'autre part les facteurs tenant à l'hôte, étudierons nous successivement les différentes étapes de la cancérogénèse, en envisageant pour chacune d'elles, le rôle du virus et le rôle de l'hôte.

I- INFECTION DE LA CELLULE PAR LE VIRUS ONCOGENE.

Elle correspond à la pénétration du virus dans la cellule. C'est l'étape la plus importante et la mieux connue. La rencontre du virus avec une cellule sensible et l'infection de celle-ci dépend de la sensibilité ou de la résistance de la cellule, ainsi que des réactions immunitaires de l'hôte.

1/Rôle de la voie d'inoculation.

ALVet RSV présentent un tropisme pour les cellules d'origine mésenchymateuses...: ainsi que la voie choisie pour l'inoculation du virus intervient-elle en conditionnant la rencontre entre les virus et la cellule sensible.

-La voie d'inoculation est fondamentale pour le

RSV: l'injection SC-IM. ou IP → sarcome.

par contre: per os ou IV., même à forte dose → aucune tumeur. Rous a montré qu'il était nécessaire, pour obtenir une tumeur en utilisant la voie I.V., d'ajouter à l'inoculum une substance qui lèse la paroi vasculaire, ou d'injecter simultanément un vasodilatateur tel que l'histamine pour permettre le passage du virus dans le conjonctif périvasculaire.

-La voie d'inoculation intervient à un degré moindre pour les ALV.

Burmester (1960) transmet la maladie par diverses voies (IV-SC-IP., nasale...)

Cependant les doses de virus nécessaires varient selon la voie d'inoculation.

La voie d'inoculation conditionne le type de tumeur obtenue: pour la souche RPL₁₂ utilisée par Burmester:

SC → sarcome

IV → érythroblastose ou lymphomatose

IP → néphroblastome

2/ Sensibilité et résistance des cellules .

La deuxième condition pour qu'il y ait infection de la cellule est la rencontre du virus avec une cellule sensible ou réceptrice, c'est à dire qui possède à sa surface des récepteurs spécifiques indispensables à la fixation et à la pénétration des particules virales.

-La sensibilité ou la résistance d'une souche est sous la dépendance des facteurs génétiques: (confondre la réceptivité).

Les sujets résistants sont incapables d'élaborer des Ac, cela entraîne donc le croisement d'une femelle résistante avec un mâle homozygote sensible (S > n) → des poussins qui non seulement sont sensibles mais ne sont pas protégés par les Ac maternels: HAGEN et LOLIGER (1975) (risque très élevé.)

3/ Etat immunitaire de l'hôte.

L'étude immunologique des ALV et RSV nous a montré, l'existence d'Ag viraux qui déterminent chez l'hôte, la formation d'Ac humoraux spécifiques.

Le rôle des réactions immunitaires de l'hôte lors de l'infection virale est donc important à envisager. On peut se demander de prime abord pourquoi les Ac ne neutralisent pas le virus oncogène.

a/ Immunité vis à vis du RSV

Lors de l'infection par les virus sarcomatogènes, les réactions immunitaires ne semblent jouer aucun rôle. L'inoculation de virus → apparition d'Ac humoraux. Cependant: il n'y a pas de corrélation entre le taux des Ac et la résistance au RSV ou la vitesse de croissance de la tumeur.

D'autre part: l'immunisation passive antivirale n'empêche pas l'apparition des tumeurs.

b/Immunité vis à vis des ALV.

Les travaux de RUBIN en 1961 ont par contre démontré le rôle déterminant des réactions immunitaires de l'hôte lors de l'infection par les virus leucémogènes.

-Dans les troupeaux où sévit la leucose lymphofde, il existe 2 sortes d'animaux:

-1er groupe constitué par des animaux qui présentent une virémie permanente, et ne possèdent pas d'Ac neutralisants dans leur sérum.

-2ème groupe, numériquement moins important que le 1er, comprend des animaux non virémiques dont le sérum contient des Ac neutralisants.

-RUBIN en donne l'explication suivante:

Chez les animaux virémiques, le virus est transmis par l'oeuf, de la mère à l'embryon. Dans ces conditions, le poussin n'élabore pas d'Ac vis à vis de l'Ag au contact duquel il s'est trouvé durant la vie embryonnaire. C'est donc un phénomène de tolérance immunitaire qui explique la virémie permanente et l'absence d'Ac. Par contre, les animaux immuns et non virémiques ont reçu des Ac d'origine maternelle qui confèrent une protection passive de quelques mois, à laquelle succède une immunisation active lors du 1er contact avec le virus.

-L'immunité ou la tolérance vis à vis du virus conditionne l'évolution ultérieure de la maladie:

Les animaux tolérants et virémiques présentent un fort pourcentage de leucose.

Les animaux immuns et non virémiques sont beaucoup plus rarement atteints.

La compétence immunitaire de l'hôte joue donc un rôle déterminant dans l'évolution ultérieure du processus néoplasique.

II-LA CANCERISATION DE LA CELLULE.

La pénétration d'une particule virale infectante dans une cellule génétiquement sensible ne s'accompagne pas obligatoirement de la cancérisation de la cellule infectée. En effet, des cellules non transformées, telles que les cellules hépatiques, pancréatiques, par exemple, sont capables de produire des particules virales.

Les facteurs intervenant dans la cancérisation de la cellule sont: l'état de la différenciation cellulaire
l'environnement de la cellule
la rencontre du virus avec une cellule cible, surtout vrai pour les ALV.

1/ La rencontre avec une cellule cible

Il semble que pour les ALV, l'environnement de la cellule et la différenciation cellulaire déterminent surtout la cancérisation d'un type cellulaire donné.

Il est actuellement impossible de préciser de façon précise le rôle exact de l'environnement cellulaire et de la différenciation dans la cancérisation.

L'intervention de ces 2 facteurs se déduit d'un certain nombre d'observations expérimentales:

-La leucose lymphoïde débute dans la bourse de Fabricius: BURMESTER-COTTER, réalisant la bursectomie avant l'inoculation du virus, empêchent l'apparition de la maladie. Ils en déduisent qu'elle résulte de la cancérisation in situ de lymphocytes burso-dépendants, à l'exclusion des cellules lymphoïdes du reste de l'organisme. Lorsque la bourse subit son involution au moment de la maturité sexuelle, ses lymphocytes migrent et provoquent l'apparition de métastases dans le foie et la rate, et d'autres viscères. Ceci coïncide avec des découvertes récentes montrant que l'infiltration lymphocytaire dans la leucose lymphoïde est réalisée par des lymphocytes B exclusivement (90%).

-Le rôle de l'état de différenciation cellulaire explique enfin le polymorphisme lésionnel observé lors de l'injection expérimentale des ALV:

EX: souche BAI-A/

innoculation à 1 poussin d'1jour → surtout des tumeurs
du rein

" à 1 " de 14 " → " myéloblastose

La différenciation cellulaire dépend de l'âge de l'animal d'expérience et explique la sensibilité variable au virus BAI-A.

2/ En conclusion:

La transformation maligne d'une cellule dépend non seulement du cytropisme propre du virus, mais surtout de l'infection d'une cellule dans un même état donné de différenciation et dans un environnement déterminé.

La sensibilité d'une cellule donnée à un virus varie au cours de sa différenciation, ce qui explique le polymorphisme lésionnel expérimental constaté lorsqu'on inocule une souche pure de ALV.

III- LE DEVELOPPEMENT DE LA TUMEUR.

est très variable , en effet:

-dans un élevage infecté de leucose ou sarcome aviaires, tous les animaux ne présentent pas de tumeurs. Myéloblastose, érythroblastose et sarcomes n'apparaissent que de façon sporadique et n'évoluent que chez un nombre restreint d'animaux.

-Expérimentalement: l'inoculation de virus à des animaux génétiquement sensibles ne réussit pas dans 100% des cas. Certains des animaux inoculés ne présentent pas de tumeurs.

Ces considérations cliniques et expérimentales laissent prévoir l'intervention de différents facteurs sur le devenir de la tumeur.

Facteurs intervenant sur la croissance tumorale:

Extrinsèques.

Ils sont peu étudiés-Alimentation : les régimes très riches augmentent la sensibilité (BIELY et MARCH avec RPL-12)- par contre: les régimes carencés en thiamine-pyridoxine riboflavine (cholestérol) retardent l'évolution du sarcome- 180 chez la souris blanche (LITTMAN)

Intrinsèques.

Ils ont donné lieu à un plus grand nombre de travaux, mais les résultats obtenus manquent encore de précision-

1/Le sexe

Ne semble pas intervenir au cours de la croissance tumorale. BURMESTER cependant estime que les mâles sont plus sensibles que les femelles au virus RPL₁₂ que les mâles sont plus sensibles que les femelles à l'ostéopétrose.

2/ L'âge

c'est un facteur important pour le type de tumeur obtenu.

-L'inoculation d'ALV chez l'adulte: impossible d'obtenir des tumeurs.

_____ " de RSV → des réactions différentes selon l'âge (DURAN-REYNALS 1940)

_____ " de RSV au poussin d'1 jour → maladie hémorragique, rapidement mortelle, d'allure septicémique, sans apparition de tumeurs.

_____ " à des poussins de 2 à 10 semaines → 90 à 100% de sarcomes.

_____ " à des adultes → toujours faible pourcentage de tumeurs qui régressent souvent spontanément.

Chez les mammifères: l'inoculation expérimentale ne réussit que chez le nouveau-né.

L'induction expérimentale de tumeurs chez les adultes est cependant possible si on injecte des doses massives et répétées de virus ou si on détermine au préalable un état d'immunodépression à l'aide de rayons X ou de corticoïde. Ceci laisse donc prévoir le rôle des phénomènes immunitaires dans l'évolution de la tumeur.

3/ Intervention des réactions immunitaires

a/Ce sont surtout les Ag de membrane qui sont impliqués dont nous avons vu qu'ils provoquaient l'apparition d'Ac cytotoxiques dans le sérum des animaux infectés-

Ce sont des Ag néoformés, apparaissant à la surface de la cellule à la suite de l'infection par un virus leucémogène ou sarcomatogène.

On les appelle encore: Transplantation Specific Tumor Ag (TST)-Ils sont comparables à des Ag de greffe.

Bien étudiés chez la souris (HUEBNER, HABEL, OLD et BOYSE).

Leur présence déclenche une réaction immunitaire à médiation cellulaire responsable du rejet des tumeurs greffées chez les animaux immunocompétents (adultes en particulier).

L'intervention de réactions immunitaires au cours de la croissance tumorale est beaucoup moins bien connue chez les volailles où l'on manque d'information, car il est difficile de mettre en évidence les néoAg cellulaires par la technique des greffes histocompatibles (abus des lignées consanguines chez les volailles).

HELLSTROM, SJOGREN et JONSSON ont pour cette raison recherché in vitro la présence de ces néoAg tumoraux en utilisant la technique d'inhibition des colonies.

Des cellules lymphoïdes de poulet inoculées avec le RSV sont placées in vitro en présence de cellules transformées par le RSV, mais en utilisant des cellules transformées qui ne produisent pas de virus afin d'éliminer une réaction immunitaire dirigée contre les Ag viraux.
→ les cellules lymphoïdes détruisent les cellules transformées empêchant ainsi la formation de foyers de transformation = inhibition de la formation de colonies de cellules transformées.

HELLSTROM considère que les cellules lymphoïdes provenant de poulets inoculés sont sensibilisées vis à vis des néoAg présents à la surface des cellules transformées,

L'expérience d'Hellström semble donc apporter la preuve de l'existence de néoAg cellulaires spécifiques du virus lors de l'infection par les ALV et RSV, et d'une sensibilisation des cellules immunocompétentes de l'hôte vis à vis de ces Ag.

b/ Quel est le rôle des réactions immunitaires de l'hôte au cours de la croissance tumorale?

-L'état immunitaire intervient activement dans le développement des sarcomes et explique notamment:

Le succès de l'inoculation du poulet de quelques semaines ou du mammifère nouveau-né.

L'absence de tumeurs ou leur régression spontanée. Rappelons à ce sujet que si l'immunité à médiation cellulaire intervient indiscutablement dans la régression des tumeurs, pour SMITH (1975) l'immunité humorale joue également un rôle significatif.

-Lors de l'infection par les ALV, les conclusions de RUBIN relatives au développement d'une leucose chez les poulets tolérants vis à vis du virus s'appliquent également vis à vis des Ag cellulaires spécifiques du virus.

4/ Intervention de facteurs génétiques:

Nous avons vu que la résistance génétique peut intervenir à 2 niveaux:

-au niveau cellulaire (sur la présence de récepteurs cellulaires)

-sur la croissance de la tumeur.

C/ Conclusion:

L'étude des différents facteurs intervenant au cours de la cancérogénèse par les ALV et RSV nous a confirmé l'interaction constante du virus et de l'hôte au cours des différentes étapes de l'évolution du cancer.

L'apparition d'une leucose ou d'un sarcome dépend donc, non seulement de l'infection par un virus mais aussi de la sensibilité et de la différenciation des cellules infectées et des réactions immunologiques de l'hôte.

Cette notion est fondamentale:

-pour l'évolution et la transmission spontanée des tumeurs.

-pour expliquer les succès et les échecs de la transmission expérimentale.

ETUDE CLINIQUE ET ANATOMIQUE

DU COMPLEXE LEUCOSE SARCOME AVIAIRE

I- GENERALITES

1/Répartition géographique

Elle est actuellement mondiale-identifiée dans tous les pays et les continents; mais la fréquence diffère selon les pays. Comme nous l'avons déjà signalé:

Amérique et Europe du Nord: très touchées

Europe Centrale et du Sud :moins touchées (France en particulier)

2/Les espèces affectées

Sont très nombreuses: décrites, dans les conditions naturelles, chez le dindon (où sa fréquence tend à augmenter) le faisan, perdrix, caille, perruche, canard, cygne, mais surtout fréquent dans le genre gallus où il s'est répandu à la faveur de la sélection et de la concentration.

3/Evolution

Evolue sur un mode sporadique en élevage traditionnel
enzootique " " intensif

du moins en ce qui concerne les leucoses, les sarcomes étant toujours sporadiques, apparaissant de temps en temps dans les élevages atteints de leucose.

4/Fréquence

La fréquence semble différente selon les saisons:

ENGELBRETH-HOLM: signale l'augmentation des formes érythro-myéloïde en avril-mai

FLORIO (1957) : recrudescence en automne hiver (leucose-lymphoïde)

5/Les cas n'apparaissent cliniquement que chez les adultes,

et débutent souvent à la suite d'une agression stress d'élevage, ou physiologique : ex. entrée en ponte.

II-LES SYMPTOMES-

Sont très différents selon que la maladie évolue sous forme d'un sarcome ou de l'une des différentes formes de leucose. Aussi les étudierons-nous successivement.

1/Les sarcomes

a) Incubation très variable selon la quantité de virus inoculée et la résistance des sujets. Elle augmente avec l'âge des animaux: de quelques jours chez le poussin à quelques mois chez les adultes.

b) Lorsque la tumeur augmente rapidement, des métastases apparaissent 3 à 4 semaines plus tard et entraînent la mort. Chez les sujets âgés, l'évolution est très lente et certaines tumeurs peuvent même régresser spontanément.

c) Les sarcomes se caractérisent par l'apparition des tumeurs qui pour les plus externes sont visibles ou sensibles à la palpation. Leur croissance aboutit souvent à l'apparition d'ulcérations superficielles et s'accompagne de cachexie. Les métastases viscérales ne sont pas génératrices de symptômes spécifiques.

2/La leucose érythroblastique

Se caractérise par une prolifération cellulaire initialement localisée aux zones érythropoïétiques de la moelle osseuse, mais provoquant secondairement des altérations extra-médullaires très étendues.

a) Elle est rare dans les conditions naturelles.

b) L'incubation est là encore très variable, de quelques jours chez le poussin à quelques mois chez l'adulte, selon la résistance des oiseaux. (mais en général long temps de latence dans les conditions naturelles)

c) Les signes cliniques sont peu spécifiques et varient selon la rapidité de l'évolution:

- Suraigüe — mort brutale
- Aigüe — inappétence-apathe-amaigrissement-hypothermie- crêtes et barbillons décolorés mous-parfois: diarrhée-dyspnée-hémorragies au niveau des follicules plumeux-boiterie, vraisemblablement liée à l'atteinte médullaire.

Mort survenant en 3 à 4 semaines. C'est la forme la plus fréquente.

— chronique — l'anémie domine le tableau clinique (ictère franc) crête et barbillons blanc-jaunâtre- puis dégradation de l'état général — mort.

d) Signes hématologiques: intéressants.

sang pâle et aqueux.

— anémie, d'autant plus marquée que la maladie traîne plus en longueur: à la phase terminale les GR peuvent tomber à 600.000/mm³.

— présence d'érythrocytes polychromatiques et basophiles puis : érythroblastes, pro érythroblastes présentant des figures de mitose.

— et en fin d'évolution: érythrogonies, c'est à dire cellules souches complètement immatures = grosses cellules rondes avec un cytoplasme homogène, basophile, et parfois des vacuoles- Noyau plus gros que celui des érythrogonies d'animaux sains. La présence de ces cellules est considérée comme très caractéristique de la leucose érythroblastique.

— la formule leucocytaire est également perturbée, ce qui n'a rien d'étonnant compte tenu du voisinage, dans la moelle osseuse, entre éléments érythropoïétiques et leucopoïétiques. Quelques fois, thrombopénie → hémorragies pouvant être mortelles.

— selon les modifications de la formule sanguine, on reconnaît 2 formes d'érythroblastose:

- typique: caractérisée par un pourcentage élevé de cellules immatures (érythrogonies) et une forte anémie. c'est la forme leucémique.

- anémique: aleucémique, dans laquelle les érythrogonies sont peu abondantes.

3/ La leucose myéloïde

a) Peu fréquente, comme la précédente.

b) Incubation courte (15 jours) mais qui dépend de la quantité de virus inoculée.

Elle se caractérise par la présence dans certains organes et dans le sang de nombreuses cellules immatures de la lignée granulo-poïétique.

c) Les signes cliniques sont peu caractéristiques: conduisent (affaiblissement-amaigrissement-dyspnée-diarrhée de 10 à 15 j. (diminution de la ponte. à la mort (anémie — pâleur de la crête et des barbillons.

d) Par contre les signes hématologiques sont intéressants:

Cette leucose est leucémique → modifications de la formule sanguine:

sang fluide, groseille, coagulant mal, du fait de la chute du nombre des thrombocytes.

e) Selon les cas:

- soit anémie avec modification de la formule sanguine.
 - soit apparition immédiate dans le sang de nombreuses cellules immatures de la série myélopoïétique (myéloblastes, promyélocytes) dont le nombre peut atteindre 600.000/mm³.
- Les myéloblastes ressemblent à de grands lymphocytes et présentent des figures de mitose.

Les premières modifications apparaissent dans la moelle osseuse, où les cellules myéloblastiques qui prolifèrent, compriment le tissu érythroblastique, ce qui explique l'anémie.

4/ La leucose lymphoïde

a) est la forme la plus courante dans les conditions naturelles. Là aussi: incubation très variable. Survient plus tard; entre 10 et 12 mois.

b) Signes cliniques peu spécifiques:

- altération progressive de l'état général
- aspect souffreteux, plus chute de ponte
- diminution de l'appétit, diarrhée.

quelques fois: nodules tumoraux dans la région du cou au niveau de la 3^{ème} paupière.

— exophtalmie ou onclusion de la fente palpébrale.

À la palpation on peut percevoir l'augmentation de volume de différents organes abdominaux, dont le foie.

Lorsque les tumeurs abdominales deviennent volumineuses elles s'accompagnent souvent d'ascite.

La mort survient après un délai variable, soit d'épuisement-soit à la suite d'une rupture du foie et d'hémorragie.

C'est une maladie chronique. Mais l'évolution est rapide les derniers jours.

c) Les signes sanguins

sont souvent absents car la leucose lymphoïde est en général a leucémique.

On trouve quelques fois des cellules immatures et un état préleucémique, voire leucémique, peut apparaître en fin d'évolution, se traduisant par une augmentation du nombre des lymphocytes: qui dépassent alors 100.000/mm³

On rattache classiquement à la leucose lymphoïde:

5) L'ostéopétrose

a) C'est une affection caractérisée par la formation de processus hyperplasiques ou tumoraux des os :

survient chez les jeunes poulets, avec une fréquence non négligeable.

b) Se manifeste par des déformations osseuses;
intéressant surtout les os longs des membres.

-Au début : état général peu modifié.

-Puis les métatarses présentent une légère incurvation et deviennent chauds et sensibles.

-La mort survient après quelques semaines, les os étant alors très épaissis et déformés → démarche difficile, hypermétrique.

A la palpation, les os sont rugueux, épaissis, et à leur surface les muscles sont atrophiés.

Lorsque la maladie est avancée: anémie intense, liée aux lésions de la moelle osseuse.

L'étiologie de l'ostéopétrose est restée longtemps incertaine:

ostéopathie métabolique pour certains.

origine virale certaine pour d'autres.

Elle s'est révélée finalement due à un virus de type C rattaché antigéniquement aux virus ALV-RSV, qui détermine selon les conditions d'inoculation, l'apparition de lésions osseuses, de sarcomes ou de leucoses.

6/ On rattache enfin au complexe leucose-sarcome aviaire:

des angiomes et des néphroblastomes dont l'expression clinique est dépourvue de spécificité.

L'étude des symptômes se révèle donc, à quelques exceptions près (ostéopétrose), assez décevante puisqu'ils sont peu caractéristiques. Seule la formule sanguine peut apporter des renseignements plus précis.

Il en va tout différemment en ce qui concerne les lésions...

III- LES LESIONS

tant macroscopiques que microscopiques.

1/ Les sarcomes aviaires

a) Lésions macroscopiques

Localisées au niveau du conjonctif sous-cutané ou intramusculaire, surtout ailes et muscles pectoraux.

Les localisations viscérales primitives sont exceptionnelles. Les tumeurs évoluent d'abord sur place, elles ont un aspect fibreux, dur; peuvent atteindre une taille importante, ce qui s'accompagne de phénomènes de nécrose. envahissent les tissus voisins, prolifèrent dans les vaisseaux sanguins, d'où l'apparition de métastases.:

dans les poumons, foie-cœur-pancréas, occasionnellement reins-rate-intestins-mésentère.

b) Lésions microscopiques

Elles ont 3 aspects histologiques voisins:

-sarcome fibroblastique

-tumeur myxomateuse

-aspect polymorphe: la tumeur décrite et transmise par Rous, présente la coexistence de 2 types de cellules tumorales:

cellules fusiformes d'aspect fibroblastique

" plus volumineuses et arrondies semblables à des histiocytes.

L'aspect histologique d'une tumeur peut se modifier au cours des passages successifs qui font apparaître des tumeurs d'aspect fibroblastique, myxoïde ou polymorphe

2/ Les leucoses aviaires

a) La leucose érythroblastique

— Lésions macroscopiques

Tableau lésionnel dominé par la splénomégalie: rate fortement hypertrophiée, pouvant peser jusqu'à 30 grs. Elle a un aspect homogène, une couleur brun rougeâtre-sa consistance est peu modifiée.

L'hypertrophie peut entraîner la rupture de la capsule et une hémorragie mortelle.

Hypertrophie du foie: fréquente mais toujours inférieure à la leucose lymphoïde-volume multiplié par 2 ou 3. parenchyme brun rougeâtre-homogène-présentant quelques fois des nodules tumoraux plus ou moins volumineux.

Moelle osseuse, d'aspect hématopoïétique:

— difffluente, presque liquide, avec une couleur rouge

A un stade très avancé, elle forme une masse ferme ayant la consistance du foie et se détache facilement.

Absence de lésions macroscopiques sur le poumon-cœur-intestins-ovaires.

Quelques fois, lors d'évolution aiguë: pétéchies sur les muqueuses et les séreuses, en particulier dans la région sous-endocardique.

Dans la forme anémique

Les lésions organiques (hypertrophie du foie et de la rate) sont peu accusées.

Par contre, les lésions liées à l'anémie occupent la 1ère place: la peau, la crête, les barbillons sont ictériques.

— lésions histologiques:

Marquées par une infiltration diffuse de la moelle osseuse, foie et rate, par des cellules de la lignée érythrocytaire à stade de différenciation différent:

-prédominance des proérythroblastes et des érythroblastes basophiles, souvent associés à des cellules indifférenciées hémocytoblastiques.

Les lésions débutent dans la moelle osseuse, par prolifération des proérythroblastes dans la lumière des capillaires sinusoides.

Dans les autres organes: foie et rate, la localisation des cellules est également intra-vasculaire, les capillaires étant distendus par la présence de très nombreuses cellules tumorales (érythrogonie)

La localisation intra-musculaire des cellules tumorales constitue l'un des critères histologiques pour l'identification de l'érythroblastose encore dénommée "leucose intravasculaire).

b) La leucose myéloïde

peut évoluer selon 2 aspects différents: myéloblastose
myélocytomatose

La myéloblastose

C'est la forme leucémique, qui évolue rapidement.

— Lésions macroscopiques:

-Hépatomégalie et splénomégalie diffuses considérables

-Moelle osseuse très abondante, difffluente, gris rosée.

-Ces lésions, qui sont constantes, sont parfois associées à une infiltration des reins et des masses musculaires.

— Lésions microscopiques:

L'aspect et la localisation des cellules permettent de différencier myéloblastose et érythroblastose.

Les lésions débutent dans la moelle osseuse par une prolifération myéloblastique à la périphérie des sinus médullaires: le point de départ de la prolifération cellulaire est donc extra-vasculaire.

On peut signaler que certains auteurs, dont LOLIGER, réunissent érythroblastose et myéloblastose en une seule entité pathologique: la leucose érythromyéloblastique ou hémocytoblastose.

En effet, il est quelques fois difficile de distinguer les deux affections, lorsque les cellules indifférenciées hémocytoblastiques prédominent. Cependant la prolifération cellulaire s'accompagne toujours d'une différenciation, soit sans le sens érythroblastique, soit dans le sens myéloblastique. La localisation intravasculaire ou extra vasculaire des cellules leucosiques permet en outre, de distinguer les deux affections.

La myélocytoblastose

représente la forme tumorale, non leucémique de la myéloïde. Elle évolue de façon plus chronique (2-3 mois)

→ Lésions macroscopiques

caractérisées par la présence dans différents tissus et organes de nodules tumoraux plus ou moins volumineux, blanchâtres, de consistance friable, surtout localisés sur: foie-rate-reins-muscles et os (côtes et cartilages en région thoracique)

→ Lésions microscopiques

Infiltration des organes et tissus atteints par des myélocytes pseudo-éosinophiles.

c) La leucose lymphoïde ou lymphomatose

Forme la plus fréquente et la plus importante sur le plan économique puisqu'elle peut atteindre jusqu'à 80% de l'effectif.

Lésions macroscopiques

dominées par l'hépatome et la splénomégalie (maladie du gros foie et de la grosse rate)

→ Foie: énorme peut atteindre 500g. voire 800g. remplit la totalité de la cavité abdominale et recouvre tous les autres organes.

couleur pâle, uniformément décoloré: forme diffuse ou présence de nodules blancs, de taille variable dans la forme nodulaire. ou formes mixtes.

parfois rupture de la capsule → hémorragies mortelles.

- Rate:énorme elle aussi.
présente des lésions nodulaires ou diffuses
Sa couleur va du gris rougeâtre au gris blanchâtre, selon l'intensité de l'infiltration.
- Reins: souvent atteints eux aussi.
très hypertrophiés, ils font saillie dans la cavité abdominale. Leur couleur est gris-brune ou gris-blanche et leur consistance diminue.
- Bourse de Fabricius: point de départ de la maladie
peut être transformée en une masse de tissu lymphoïde qui remplit la partie supra-cloacale du bassin.
- L'ovaire: présente des follicules tumoraux, mélangés aux follicules normaux. Il peut être entièrement transformé en une masse sarcomateuse de la taille d'un oeuf de poule.

Le processus tumoral peut aussi atteindre:

le thymus → gros modules saillants dans la région du cou.

le pancréas.

le coeur, et surtout le péricarde.

les muscles.

le tube digestif=gésier et intestin

la moelle osseuse devient grisâtre, plus ou moins comblée par des foyers tumoraux mal délimités.

Lésions microscopiques

Tous les organes atteints sont le siège d'une infiltration massive par des lymphocytes et des lymphoblastes.

La moelle osseuse est également le siège d'une prolifération lymphoblastique plus ou moins importante, mais toujours à localisation extra vasculaire. La moelle osseuse, le foie et la rate peuvent très rarement, être le siège d'une hyperplasie myéloïde, susceptible de conduire à des erreurs sur l'origine cytologique de la leucose.

d) Lésions rattachées à la lymphomatose:

On a coutume de lui rattacher diverses lésions tumorales ou non tumorales.

Lésions tumorales

→ La neurolymphomatose, caractérisée par une infiltration lymphocytaire tumorale des nerfs. Longtemps considérée comme une localisation particulière dans la leucose lymphoïde, on sait actuellement qu'elle est due à un

virus Herpes, complètement différent des ALV et RSV. Actuellement dénommée Maladie de Marek, ce qui évite les confusions, d'autant plus faciles que les lésions nerveuses s'accompagnent de lésions viscérales identiques à celle de la leucose lymphofde.

En outre, on sait actuellement que:

dans la leucose: les lympho. tumoraux sont des lympho. B

dans la Maladie de Marek: ce sont des lymphocytes T.

Le processus tumoral a donc une origine différente (PAYNE)

→ On a aussi décrit une forme cutanée de la leucose lymphofde, qui intéresse le tissu lymphofde de la peau chez certains oiseaux.

Ces lésions sont actuellement considérées comme une localisation particulière de la Maladie de Marek.

→ Lymphomatose oculaire: infiltration lymphofde de l'iris, évoluant isolément ou associée à des lésions viscérales ou nerveuses est également attribuée actuellement à la maladie de Marek.

Lésions non tumorales

→ L'ostéopétrose :

est également rapprochée de la leucose lymphofde.

C'est une lésion non tumorale de l'os, observée avec une grande fréquence dans les troupeaux atteints de leucose, évoluant seule ou associée à des lésions viscérales de lymphomatose.

Elle est caractérisée par une densification de la trame osseuse aux dépens de la cavité de l'os. Le diamètre des rayons osseux augmente considérablement, leur consistance rappelant celle du marbre ou de l'ivoire.

La cavité médullaire, très réduite, est envahie par du tissu fibreux.

Sur le plan histologique:

La lésion caractéristique est représentée par la formation de foyers d'ostéoblastes basophiles hypertrophiés dans le périoste et au niveau des canaux de Havers.

A partir des ostéoblastes fortement prolifératifs, se construit un tissu osseux basophile, spongieux, conduisant à la formation d'épaississements asymétriques, d'abord sur les os longs des extrémités, puis sur les autres.

D'après HEINONEN (1974-1975), la réplication du virus se produit dans les cellules indifférenciées du périoste, induisant ainsi une prolifération cellulaire et la formation de cartilage sous-périostique, qui subit ensuite, une ossification enchondrale. Il suggère d'appeler la maladie: ecchondromatose.

Les néphroblastomes:

ou tumeurs du blastome rénal. Ce sont des tumeurs du blastome néphrogène du rein, analogues aux tumeurs de Wilms chez l'homme.

THORELL (1958) - BURMESTER (1959) - ISHIGURO (1962) GUILLON et CHOUROULINKOV (1965) en ont fait la description détaillée chez les volailles.

Aspect macroscopique:

Tumeurs uniques ou multiples, souvent volumineuses
—→ 600gs. — soit 1/4 du poids d'un sujet adulte. Bien encapsulées.

Aspect hétérogène: Kystes plus ou moins volumineux, avec plages osseuses et cartilagineuses -
Métastases exceptionnelles.

Aspects microscopiques

Tumeurs très polymorphes en raison de la coexistence de 2 tissus plus ou moins différenciés:

Le tissu métanéphrogène.

Le tissu conjonctif embryonnaire du rein.

Le tissu néphrogène est le siège d'une prolifération tumorale. Il est cependant possible d'y reconnaître, soit des corpuscules de Malpighi souvent kystiques, soit divers segments tubulaires à différents stades de différenciation.

Les éléments tumoraux sont séparés par des plages de conjonctif embryonnaire, d'aspect très polymorphe.

—→ selon les territoires de la tumeur un aspect fibreux ou myxoïde, ainsi que des plages de métaplasie osseuse, cartilagineuse, ou hématopoïétique.

Tumeurs d'origine angio-endothéliale

ou tumeurs développées à partir de l'endothélium des vaisseaux sanguins ou lymphatiques: angiomes ou angiosarcomes.

Localisation très diverse = peau - foie - ovaire - mésentère.

Tumeurs souvent volumineuses, multinodulaires, creusées de multiples cavités remplies de sang.

A l'examen histologique, on constate une prolifération néoplasique de l'endothélium vasculaire.

Ces virus peuvent donc être à l'origine de lésions extrêmement différentes selon les cas: c'est l'enseignement qu'on peut tirer des différentes études expérimentales.

Explication du polymorphisme lésionnel:

Ce polymorphisme lésionnel apparent trouve une explication dans l'origine embryonnaire commune des tissus intéressés.

Tous ces tissus, dérivent en effet du mésoblaste embryonnaire qui possède de multiples potentialités et donne naissance:

Aux cellules du tissu conjonctif: fibroblastes, à l'origine des sarcomes.

Aux tissus HLP, à l'origine des différents types de leucose selon la lignée sanguine intéressée.

A l'ébauche métanéphrogène du rein qui donne naissance à la portion sécrétrice du néphron. Les tumeurs de l'échelon métanéphrogène constituent les néphroblastomes.

Aux cellules endothéliales des vaisseaux, à l'origine des angiomes et angiosarcomes.

Les virus responsables de ces divers types de tumeurs, présentent donc un tropisme pour les cellules d'origine mésenchymateuse.

Cette étude anatomique se révèle donc riche d'enseignement.

Nous allons voir qu'elle est d'un grans secours, dans le diagnostic de ces maladies.

LE DIAGNOSTIC DES LEUCOSES

ET SARCOMES AVIAIRES

Est un aspect très important de l'étude de ce syndrome;
en raison de ses applications pratiques.

Il s'appuie sur les données :

épidémiologiques	)	qui permettent
cliniques	)	un diagnostic
anatomiques	)	de présomption

et surtout sur différentes méthodes expérimentales qui
permettent seules d'avoir une certitude.

I-LE DIAGNOSTIC EPIDEMIOLOGIQUE:

- s'appuiera sur l'âge des sujets:c'est une maladie des
adultes(reproducteurs,pondeuses en ponte:8 à 10mois)
- sur l'aspect enzootique de l'évolution (leucose lymphoïde)
accompagnée de quelques cas sporadiques de sarcomes et
d'autres formes de leucoses:(myéloïde,érythroblastique
voire ostéopétrose).
- sur la plus grande fréquence en automne-hiver.
- sur l'influence des facteurs raciaux:lignées sensibles
parmi les races sélectionnées,précoces et bonnes pondeuses.
- sur l'influence aggravante et déclenchante des mauvaises
conditions d'hygiène.

II-LE DIAGNOSTIC CLINIQUE:

ne peut donner qu'une suspicion:

en présence de quelques décès subits.

"	"	"	cas d'anémie-amaigrissement
parfois accompagnés de tumeurs volumineuses(sarcomes)			d'ascite(leucose lymphoïde)
			de déformations osseuses(ostéopétrose)
ou d'ictère(leucose myéloïde ou			érythroblastique)

La formule sanguine peut par contre donner des indi-
cations beaucoup plus précises:

- dans tous les cas de l'érythroblastique
(puisque toujours leucémique)

- dans de nombreux cas de leucose myéloblastique.
- en fin d'évolution lors de leucose lymphoïde.

III-LE DIAGNOSTIC NECROPSIQUE:

est par contre beaucoup plus instructif.

Les lésions macroscopiques dominantes étant représentées:

-par l'hépto-splénomégalie dans la leucose lymphoïde, diffuse ou nodulaire, avec ou sans hypertrophie des reins; ovaires, autres viscères.

-par une hépto-splénomégalie diffuse, accompagnée de lésions médullaires (moelle gris rose) et diffuente: myéloblastose; ou des nodules sur foie, rate, côtes: myélocytoblastose.

-par une hépto-mégalie considérable et une moelle osseuse hémato-poïétique) érythroblastose plus ictère et anémie

-par une tumeur superficielle unique plus métastases viscérales: sarcome.

-par de volumineuses tumeurs rénales: néphroblastose

-ou vasculaires: angiomes ou angiosarcomes.

-par des déformations osseuses: ostéopétrose.

L'autopsie augmente donc les présomptions. A ce stade:

IV- LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

est à faire avec toutes les maladies chroniques cachectisantes pouvant provoquer des lésions du même ordre:

1) Tuberculose → anémie-boiterie, puis mort.

lésions nodulaires sur foie, rate, intestins de taille variable,

éventuellement poumons, moelle osseuse, accompagnées d'hypertrophie. Nodules → BK à la coloration de Ziehl.

2) La typhose chronique due à Salmonella Gallinarum

→ hypertrophie du foie et de la rate qui présentent des foyers de nécrose plus ou moins volumineux de teinte plus claire, évoquant des nodules.

Le foie a une teinte verdâtre mordorée-en plus néphrite et ovarite dégénérative.

3) La maladie de Marek donne des lésions viscérales absolument identiques à celles de la leucose lymphoïde; puisque les deux maladies ont longtemps été confondues.

mais en plus: lésions nerveuses (inconstantes malheureusement) parfois lésions oculaires ou cutanées.

V- LE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE:

a) Chaque type de leucose est caractérisé par des infiltrations cellulaires spécifiques:

→ leucose lymphoïde: lymphocytes-lymphoblastes.
 " myéloïde : myéloblastes: extravasculaires
 " érythroblastique: érythroblastes: intra-vasculaires.

Les sarcomes sont faciles à identifier.

b) Mais il faut être prudent:

L'infiltration lymphocytaire se retrouve souvent dans tous les types de leucose.

On la retrouve aussi dans la maladie de Marek, ce qui implique la nécessité d'examiner les nerfs pour éviter la confusion.

L'examen histologique des lésions permet en outre de différencier leucoses et tuberculose

→ lésions très spécifiques
 leucose et typhose chronique

→ foyers de nécrose

VI- METHODES DE DIAGNOSTIC EXPERIMENTAL

Comme pour toutes les maladies infectieuses, elles pourront être: directes — mise en évidence du virus.
indirectes — mise en évidence des Ac
témoins de l'infection.

Elles sont trop délicates pour le diagnostic courant (ce qui conservera tout son intérêt au diagnostic nécropsique et histologique), mais sont indispensables pour le dépistage-pour la sélection de sujets (leucose-free) exigés pour préparer les vaccins vivants avianisés.

A/ Les méthodes directes.

Elles nécessitent l'usage d'animaux ou de cellules leucose-free.

Ce sont les techniques courantes d'isolement du virus:

Soit par inoculation au poussin d'un jour d'un filtrat de prélèvement suspect —> symptômes après un délai assez long: de 30 à 40 jours, si l'injection est intra-veineuse.

de 200 à 300 jours, si l'injection est faite par voie SC. ou PM.

Soit par inoculation à l'oeuf embryonné, entre le 7ème et le 11ème jour d'incubation, par voie IV., intra-amniotique ou allantoïque.

Le virus se multiplie dans l'oeuf de façon inapparente, mais les oiseaux nés d'oeufs infectés, meurent de leucose après un délai variable selon la forme clinique déclenchée:

Mort < 3 mois si leucose érythroblastique

Mort > 80 jours si leucose lymphoïde.

Soit par inoculation à des cellules embryonnaires de poulet, (fibroblastes).

Ce sont les meilleures cellules, car elles sont sensibles à tous les types viraux.

Certaines souches de virus provoquent la transformation des cellules infectées: c'est le cas de virus sarcomateux

Ces virus sarcomateux —> "pocks" sur la membrane chorio-allantoïque: ou formation de foyers cellulaires en culture de tissu qui induit la formation de lymphoblastes.

Sinon : la mise en évidence se fait par différents procédés :

1) UTILISATION DU PHENOMENE D'INTERFERENCE

C'est le RIF test ou test de RUBIN=épreuve d'interférence du virus de Rous; mis au point en 1960, utilisé pour la mise en évidence in vitro des souches de virus de la leucose lymphoïde qu'on ne peut identifier directement.

On sait par contre, que dans les cultures cellulaires où le virus se multiplie sans ECP, il peut interférer avec le RSV, phénomène qu'on peut exploiter dans un but diagnostique à condition que les deux virus appartiennent au même sous-groupe.

Principe: l'inoculation de fibroblastes avec le virus dont la multiplicité est inapparente.
puis inoculation du virus du sarcome de Rous qui provoque la formation de foyers cellulaires, sauf s'il y a interférence avec le ALV.

La positivité est établie lorsque le nombre de foyers des cultures éprouvées est au moins 10 fois moins élevé que celui des cultures témoins, ou lorsque les foyers de cellules sarcomateuses ne sont plus du tout visibles.

C'est une méthode compliquée et délicate qui ne peut être employée pour le diagnostic courant, mais intéressante pour la recherche et le contrôle des parquets (leucose-free)

Spécifique de sous-groupe → assez restreint.

→ pour une interprétation très sûre, le pratiquer avec les 7 sous-groupes de sarcome de Rous.

Exigé pour le contrôle des vaccins humains.

2) L'IMMUNO-FLUORESCENCE DIRECTE

Excellente méthode malgré les problèmes pratiques qu'elle peut poser. Utilisée sur des frottis de sang, elle permet de détecter les Ag extra ou intra cellulaire.

3) LE COFAL TEST

ou fixation du complément appliquée au diagnostic des leucoses aviaires.

Met en évidence l'Ag de groupe:gs

En général: Ag inconnu plus sérum anti connu

parfois : Ag connu plus sérum inconnu

Donc: en général la réaction est utilisée pour le titrage d'un Ag. représenté.

-soit par une culture de fibroblastes de poulets issus d'embryons provenant d'un élevage infecté.

-soit par une culture de fibroblastes de poulets inoculés avec un vaccin neutralisé, suspect de contenir un virus leucosique, ex: vaccin anti-Newcastle plus sérum anti-Newcastle.

Ce test est sensible et spécifique.

C'est lui qui est demandé pour le contrôle des productions vétérinaires, sur le plan national et international.

Il est donc appliqué au diagnostic des leucoses aviaires inapparentes.

La technique mise au point par SARMA (1964) comporte deux parties:

a) Multiplication du virus des leucoses lymphoïdes, s'il est présent, dans une culture de cellules d'embryons de poulet entraîne maintenant des cellules en survie pendant 21 jours, en changeant de milieu chaque semaine.

b) Détection de l'Ag spécifique gs par une micro-méthode de fixation du complément, avec un antisérum de référence préparé sur hamster, lapin, ou pigeon.

FURMINGER (1968) et KOSKI (1970) utilisent une technique plus courte, réalisable en 9 jours, en faisant 3 subcultures à 3 jours d'intervalle.

Cette méthode peut aussi être utilisée pour la mise en évidence d'Ac fixant le complément dans le sérum de poule.

C'est possible chez les sujets âgés de 2 à 6 semaines.

Par contre: difficile chez les animaux de 23 à 25 semaines.

Les sujets infectés congénitalement sont immunotolérants et n'entraînent pas d'Ac.

L'activité anti Ag-"gs" a été retrouvée au niveau Ig G.

Le Cofal Test est une bonne méthode:

intéressante car permet la détection de l'Ag de groupe mais compliquée et délicate: subculture de fibroblastes. difficultés de la production du sérum anti-

4) NP TEST (RISPENS-1969-1970)

ou test d'activation des cellules non productrices.

Excellent moyen de détection des virus des leucoses.

Les cellules non productrices sont des fibroblastes

d'embryons qui ont été transformées par un virus défectif du RSV et qui ne produisent pas de virus infectieux.

La surinfection avec un virus helper amène la production de virus infectieux.

Tous les virus leucémogènes RIF + peuvent jouer le rôle de virus helper, ce qui permet de déceler leur présence, à condition de disposer d'une souche de RSV défectif (souche BRYAN).

Pour mettre en évidence le RSV devenu infectieux, on utilise:

- soit l'induction de foyers RSV dans les fibroblastes de poulet sensible.

- soit l'induction de pocks sur la membrane chorio-allantoïque d'embryon de poulet.

- soit la formation de tumeur chez les poulets

Pour la production des cellules NP on peut neutraliser le virus helper par un virus anti-helper puissant.

C'est une bonne méthode, assez simple, donnant rarement des réactions douteuses.

B/ METHODES INDIRECTES

1) - Le MIT ou Metabolism Inhibition Test.

Utilise le fait que les fibroblastes infectés par un RSV deviennent très acides après le 14ème jour d'incubation, alors que les cultures peu infectées gardent un Ph voisin de 7. Il suffit d'incorporer du rouge de phénol dans le milieu de culture pour tester l'acidité.

On effectue grâce à cette méthode, une séroneutralisation: s'il n'y a pas d'Ac dans le sérum testé, l'acidité se manifeste.

2) - Séroneutralisation en tubes (mise au point par SARMA) avec virus fixe. Sérum à différentes dilutions.

On utilise un virus sarcomatogène (Bryan) transformant et on recherche la plus forte dilution empêchant la transformation.

3) - Séroneutralisation sur boîtes de Pétri: avec virus fixe. Sérum à différentes dilutions

pure, 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4}

boîte de Pétri avec tapis cellulaire infecté par une quantité connue de virus (virus formant des plages-souche Bryan transformant)

Au départ : 100 PFU (unité formant plaque)

Sérum infecté 0 si à la dilution 10^{-1} ,

on a toujours 100 PFU .

4) Précipitation en gélose.

Spécifique de groupe: immun sérum + extrait de sarcome
Test qualitatif, non quantitatif, plus ou moins spécifique.

5) Immuno-fluorescence indirecte.

Spécifique de groupe;

-Ag: fibroblastes d'embryon de poulet infectés par un ALV-RSV.

fixés par l'acétone ou un solvant des lipides, pour libérer l'Ag et éliminer l'enveloppe externe.

-Ac. sérum à tester.

On colore le complexe Ag-Ac par l'antigammaglobuline correspondante. Ce test peut aussi s'utiliser pour mettre un virus ALV-RSV en évidence dans des cellules de poules ou du sang de poules suspectes.

Cette méthode permet la détection de l'Ag de groupe gs a dans les tissus et cultures de tissus.

Cet Ag est présent chez les sujets leucose-free, mais en faible quantité: 100 à 1000 fois moins que dans les cellules des sujets leucosiques.

La recherche de la quantité d'Ag gs a cellulaire peut servir d'indicateur à la perte d'un gène de régulation correspondant à la 1ère étape de la cancérisation (Vaheri)

6) Autre méthode spécifique de groupe: dosage radio-immunologique. Permet de mettre en évidence le virus dans le matériel infecté, où les Ac dans le sérum des animaux. D'après SANDELIN et ESTOLA (1975), elle est préférable à la fixation du complément pour la détection des Ac.

7) ELISA TEST:

(Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent Assay)

C'est une technique immuno-enzymatique, méthode indirecte. Elle permet la détection des Ac dans le sérum. Elle consiste au marquage des Ac par une enzyme spécifique.

Cette méthode est utilisée lors du dépistage de la trichine. A notre connaissance, elle n'est pas encore au point expérimentalement, mais pourrait constituer, dans un avenir proche, une méthode intéressante dans le diagnostic expérimental des leucoses.

8) Inhibition du métabolisme

Mise en évidence dans le sérum des poulets d'Ac anti-virus. Les résultats reposent sur l'appréciation du métabolisme des cultures cellulaires ayant reçu un mélange de virus et de sérum.

Il est donc actuellement possible d'établir un diagnostic précis du syndrome leucose aviaire par des méthodes expérimentales qui permettent en outre le dépistage de l'infection par mise en évidence du virus, ou des Ac chez des animaux apparemment sains, et représentent la base du contrôle systématique des élevages.

Mais ces méthodes sont délicates et ne peuvent être généralisées à grande échelle.

Pour la pratique:

L'examen macroscopique et microscopique des lésions représente l'essentiel des méthodes d'investigation.

VII- PRONOSTIC

Il est pourtant capital de pouvoir contrôler ce complexe devant la sévérité du pronostic .

1/ MEDICAL

puisque l'évolution est inexorablement mortelle.

2/ ECONOMIQUE, surtout,

du fait de leur très grande extension-les investigations sérologiques ont montré qu'en France comme aux USA, 85 % des poules sont positives.

du fait de leur évolution enzootique avec des modalités de transmission tout particulièrement difficiles à contrôler (transmission verticale du virus, par l'oeuf et surtout génétique.

du fait du danger représenté chez les animaux comme chez l'homme par les vaccins vivants avianisés.

ce qui exige un contrôle particulièrement rigoureux des parquets utilisés pour la production, et qui confère aux leucoses et sarcomes aviaires une importance.

3/ HYGIENIQUE

C'est ce qui explique, que malgré les difficultés considérables qu'elle représente, il est nécessaire d'envisager une prophylaxie qui sera surtout représentée par le contrôle de certains élevages pour le maintien de parquets "leucose-free".

LA LUTTE CONTRE LES LEUCOSES

ET SARCOMES AVIAIRES

Aucune thérapeutique

n'est à l'heure envisageable.

De nombreux essais ont été faits, leur objectif visant surtout la lutte contre le cancer, en général.

C'est ainsi qu'on a essayé avec plus ou moins de succès:

- les arsenicaux(o), la benzine(plus ou moins)
- les rayons X (plus au début)
- le thorium, les antagonistes de l'acide folique.
- la BCG thérapie qui augmentent les défenses

générales de l'organisme.

FOLDES (1975) injecte en même temps M.bovis, M.tuberculosis et un transplante tumoral.

—→ inhibition de la tumeur, sans empêcher sa formation, cette action étant attribuée à la stimulation des défenses immunitaires non spécifiques ou à une activation directe des macrophages qui détruiraient les cellules de la tumeur grâce à leurs enzymes lysosomiaux.

Mais ces méthodes sont sans intérêt pratique.

Il en va de même de la prophylaxie médicale.

Les animaux infectés élaborent des Ac protecteurs;

—→ immunisation passive et active possible

mais elle implique la coexistence avec le virus, ce qui est incompatible avec la prophylaxie sanitaire fondée sur l'éradication de la maladie.

On pourrait éventuellement espérer une diminution de l'incidence de certaines leucoses, grâce à la vaccination contre la maladie de Marek:

SEVOIAN ET WESTON (1972) ont en effet montré que le virus Herpès de la dinde, utilisé pour cette vaccination présente une parenté antigénique avec certaines souches d'ALV (JM), et que la vaccination à 1 jour, fait tomber la mortalité de 72 à 25%, si on inocule la souche à l'âge de 3 semaines.

La prophylaxie sanitaire

seule envisageable à l'heure actuelle fait appel:

- à une hygiène rigoureuse de l'incubation et de l'élevage.
- à la sélection génétique
- à l'obtention de parquets "leucose-free"

1) HYGIENE DE L'INCUBATION ET DE L'ELEVAGE

Vise la protection des poussins qui sont très réceptifs pendant les premières semaines.

-Séparation complète des couvoirs et des élevages de démarrage: tant pour les locaux que le personnel.

Dans les couvoirs:

Séparation de la première phase de l'incubation et de la phase d'éclosion, soit avec des appareils différents soit avec des locaux différents si l'importance du couvoir le permet.

-Couveuses nettoyées et désinfectées avec soin après chaque série d'éclosion.

-Oeufs à incuber subissant une formolisation.

-Apport séparé d'air frais dans les couveuses et les locaux. De même, pour l'air rejeté.

Dans les élevages:

Séparation des poussins, poulets et reproducteurs, qui doit s'étendre au personnel, au matériel, et qui doit prévoir des systèmes de désinfection efficaces pour éviter la transmission mécanique du virus.

Le personnel doit utiliser des habits et des chaussures de travail qui ne quittent pas les lieux de l'élevage.

Dans les locaux: il faut briser le cycle infectieux:

-unités étanches et faciles à nettoyer.

-élimination des litières et des débris d'aliments.

-nettoyage périodique soigneux des locaux et du matériel.

-désinfection après le nettoyage avec soude caustique à 2%-au formol à 1%.

-vide sanitaire de 8 jours au moins.

-abreuvoirs à alimentation continue ou goutte à goutte pour éviter la dissémination du virus par l'eau de boisson.

-n'introduire dans les exploitations que des sujets peu sensibles ou résistants aux leucoses.

Isolement des élevages:

-pas de visites (ou le moins possible)

-accès réservé au personnel et aux véhicules de service avec passage obligatoire par un pédiluve.

-Respect d'une distance suffisante entre les bâtiments pour que l'air expulsé d'une unité ne soit pas introduit en tant qu'air frais dans une autre.

Virage de vaccins contrôlés, exempts de virus ALV-RSV.

2) LES MESURES GENETIQUES.

La sélection des souches génétiquement résistantes:

est possible, mais pose de gros problèmes pratiques car elle n'est pas forcément compatible avec la sélection zootechnique. En outre: du fait de l'existence d'un très grand nombre de souches, il est difficile d'envisager la sélection de lignées qui leur soient toutes résistantes. On doit par contre éliminer toutes les souches qui présentent une sensibilité particulière.

Utilisation de la résistance qui apparaît avec l'âge:

Fondée sur des observations couramment réalisées dans les élevages de reproducteurs, où la mortalité diminue considérablement avec l'âge, et devient à peu près nulle à partir de 18 mois, et même 12 mois; la mortalité due aux leucoses survenant surtout entre 6 et 10 mois.

En ne conservant pour l'obtention des reproducteurs que des oeufs issus de poules âgées de plus d'un an, et en réservant les oeufs issus de poules plus jeunes à la production des poulets de chair, on utilise la résistance immunologique et génétique des poules et on diminue l'incidence de la maladie.

Ces méthodes sont néanmoins insuffisantes pour l'obtention d'élevages "leucose-free"

Ceci nécessite avant tout, de partir de reproducteurs non infectés et sérologiquement négatifs pour pouvoir ensuite détecter l'apparition de l'infection par des tests sérologiques.

— dans un premier temps, sélection de poules indemnes de virus.
puis sélection des poules indemnes en même temps de virus et d'anticorps.

Les oeufs issus de ces poules sont mis en incubation dans des conditions spéciales: Après immersion dans une solution de teinture d'iode réservée à cet effet.

-Dès l'éclosion: élevés en strict isolement et le plus tôt possible: recherche du virus. Si elle est positive, cela entraîne l'élimination de tous les poussins de même origine.

-de même recherche des Ac neutralisants la 4ème, 18ème

et 27 ème semaine.

-On ne conserve bien entendu que les sujets négatifs.

Générationns suivantes:

Bien entendu, poursuite des contrôles virologiques et sérologiques, pour déceler la révélation d'un virus endogène, ou l'introduction de virus exogène.

Les conditions d'hygiène doivent être très rigoureuses pour éviter toute contamination:
élevages en isolement strict.

Le coût du procédé limite évidemment sa généralisation

On ne peut l'envisager actuellement qu'à titre expérimental ou pour l'obtention des oeufs destinés à la fabrication des vaccins.

Mais il n'est pas exclu que l'amélioration des conditions d'élevage et la découverte de nouveaux procédés de diagnostic expérimental moins coûteux et plus simples, permettent la généralisation de ces mesures dans les années à venir.

CONCLUSIONS

Les leucoses et sarcomes aviaires représentent donc un groupe de maladies d'un intérêt tout particulier :

THEORIQUE :

bel exemple d'ubiquité virale, puisque des virus identiques donnent naissance selon les cas, à des lésions complètement différentes.

PRATIQUE :

les recherches récentes ont permis de mettre au point :

- des méthodes de diagnostic précises permettant de détecter l'infection par les ALV-RSV (Avian Leukosis Viruses, Rous Sarcoma Viruses).

- ce dépistage permettant de jeter les bases d'une prophylaxie fondée sur la sélection des souches résistantes et l'entretien des sujets "leucose-free" et d'envisager à long terme une lutte efficace contre ce fléau de l'aviculture moderne.

EN CANCEROLOGIE :

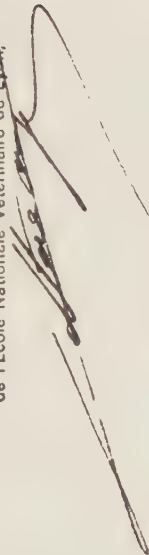
Les découvertes récentes sur les propriétés des ALV-RSV se révèlent utilisables dans les autres espèces et ont été à l'origine des travaux réalisés sur tous les leucoses et sarcomes d'origine virale.

Pour toutes ces raisons leucoses et sarcomes aviaires représentent un modèle expérimental de choix en cancérologie ; qui a déjà largement contribué aux découvertes de ces dernières années, dans ce domaine.

Vu :

LE DIRECTEUR

de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon,



Vu :

~~LE PRÉSIDENT~~

LE PROFESSEUR RESPONSABLE

de l'École Nationale Vétérinaire,



LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,



Vu et permis d'imprimer.....

à 21 OCT 1973

LYON, le 19

LE ~~PRÉSIDENT~~ PRÉSIDENT DU ~~CONSEIL~~ DE L'UNIVERSITÉ LYON I



B I B L I O G R A P H I E

- 1- BEARD J.W.-*Viral tumors of chickens with particular reference to the leukosis complex.*
Ann.New-York.Acad.Sci., 108, 1057-085, 1963.
- 2- BERNHARD (W.), 1958. -*Electron microscopy of tumor cells and tumor viruses.* A review. *Cancer Res.*, 18, 491-509.
- 3-BIGGS, P.M ; MILNE, B.S; GRAF, T; BAUER, H. -*Oncogenicity of non transforming mutants of avian sarcoma viruses.*
Journal of General Virology (1973) 18 part 3. 399-403.
- 4-BURMESTER B.R. -*J.Nat.Cancer Inst.* 16, 1121, 1956.
- 5-BURMESTER B.R. -*Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 90, 234, 1955
- 6-BURMESTER B.R., GENTRY R.F. -*Poultry Sci.*, 35, 17, 1956
- 7-BURMESTER B.R. FONTES A.K., WALTER W.G.
J.Nat.Cancer Inst., 24, 1423, 1960.
- 8-BURMESTER B.R., PURCHASE H.G.-*Occurence, transmission and oncogenic spectrum of the avian leukosis viruses.*
Comp.Leukemia Research, Bibl.haemat., N°36, ed.R.M. Dutcher 83-95, 1969.
- 9-CALNEK B.V. -*A simplified tissue-culture technique to detect Rous sarcoma virus and its application in antibody assays.* *Av.Dis.*, 8, 163-172, 1964.
- 10-CHURCHILL A.E.- *The serology of Rous sarcoma virus in relation to flock screening for avian leukosis antibody.*
World Vet.Poultry Ass. 3rd Int.Congress, 97-92, 1965
- 11-COTTER, P.F. COLLINS, W.M.; DUNLOP, W.R.; CORBETT, A.C.-
The influence of thymectomy on Rous sarcoma regression. *Avian Diseases* (1976) 20(1) 75-78.
- 12-COTTER, P.F. COLLINS, W.M.; DUNLOP, W.R.; CORBETT, A.C.-
Hoste age dependency of regression of Rous sarcoma of chickens. *Cancer Research* (1973) 33 N°12, 3310-3311.
- 13-CRITTENDEN L.B.-*Two levels of genetic resistance to lymphoid leukosis.* *Avian Diseases* (1975) 19 N°2. 281-292
- 14-CRITTENDEN L.B.-*Avian tumor viruses: Prospects for Control.* *World's Poultry Sci.*, 1968. 24-18-36.
- 15-CRITTENDEN L.B.-*Genetics*, 52, 438, 1965.
- 16-CRITTENDEN L.B., OKASAKI W.-*J.Nat.Cancer Inst.*, 36, 299 1966.

- 17-CRITTENDEN L.B., BRILES W.E., STONE H.A.-
Science, 169, 1324-1325, 1970.
- 18-CRITTENDEN L.B., STONE H.A., REAMER R.A., OKASAKI W.
J. Virol., 1, 898, 1967.
- 19-ECKERT E.A., ROTT R., SCHAEFFNER W.- Production and
examination of potent virus specific complement fixing
antisera. *Virology*, 24, 426-433, 1964.
- 20-FOLDES.-Effect of mycobacterium bovis and mycobacterium
tuberculosis on the take and survival of chickens
with transplanted MC 29 hepatoma.
Experientia (1975) 31 Fasc. 7. 854-855.
- 21-GASTOLN.-Cours magistral histologique 1975.
- 22-GUILLON J.C., CHOURLINKOV I., et RENAULT L. 1963.-
Les tumeurs rénales spontanées des gallinacés. *Bull.*
Assoc. franç. ét. Cancer, 50, 593-620.
- 23-GUILLON J.C., CHOURLINKOV I.-1964. Les tumeurs rénales.
- 24-HAGEN LOLIGER.-studies of the relationship between
cell susceptibility and antibody formation, and its
importance in the pathogenesis of avian leucosis.
Avian pathology (1975) 4 N°2 109-117.
- 25-HANAFUSA H., HANAFUSA T., RUBIN H.-Analysis of the
defectiveness of Rous sarcoma virus. I. Characterization
of the helper virus. *Virology*, 22, 591-601, 1964.
- 26-HANAFUSA H., HANAFUSA T., RUBIN F.-Analysis of the
defectiveness of Rous sarcoma virus. II. Specification
of RSV antigenicity by helper virus.
Pro. Nat. Acad. Sci. Wash., 51, 41-48, 1964.
- 27-HEINONEN R.-Experimental studies on the formal patho-
genesis of virus-induced ecchondromatosis or so-called
osteopetrosis in fowls. Inaugural Dissertation. *Freie*
Universität, Berlin (1974) 60p.p.
- 28-ISHIGURO H., BEARD D., SOMMER J.R., HEINE U.; de THE G.,
et BEARD J.W., 1962.- Multiplicity of cell response to
the BAI strain A (myeloblastosis) avian tumor virus. I.-
Nephroblastoma (Wilms's tumor): gross and microscopic
pathology. *J. Nat. Cancer Inst.*, 29, 1-39.
- 29-ISHIZAKI R., et VOGT P.K.-Immunological relationships
among envelope antigens of avian tumor viruses.
Virology, 1966, 30, 375-387.
- 30-KAWAIS., YAMAMOTO T.-Isolation of different kinds of
non-virus producing chick cells transformed by SCHMIDT-
RUPPIN strain (subgroup A) of Rous sarcoma virus.
Jap. Journ. Exp. Med. vol. 40, N°4, pp. 243-256; 1970.

- 31-KONSTANTINOV A.-susceptibility of chicks treated with myelocytomatosis materiel to erythroblastosis virus (strain R.)Archiv für Experimentelle Veterinärmedizin (1970)24 Heft5, II27-II29.
- 32-LOLIGER,H.C.;HAGEN,D.-Immunization of laying hens for protection of their progeny against leucosis.
- 33-MOREAU Y.-I974-virus du complexe leucose-sarcome aviaire Rapport deDEA-Dept B.V.Université C.Bernard LYON
- 34-PANI,P.K.-Genetics of resistance of fowl to infection by RNA tumour viruses.Proceedings of the Royal Societe of Medicine (I976)69(I)43-48.
- 35-PANI,P.K.-Further studies in genetic resistance of fowl to RSV(RAV-0):evidence for interaction between independently segregating tumour virus b and tumour virus e genes.Journal of General virology (I976) 32(3)44I-453.
- 36-PANI,P.K.,BIGGS,P.M.-Genetic control of susceptibility to an A subgroup sarcoma virus in commercial chickens. Avian Pathology (I973)2 N°1-27-41.
- 37-PAYNE,L.N.-Studies on the associations between natural infections of hens, cockerels and their progeny with lymphoid leukosis virus.Houghton Poultry Research Station, Huntingdon, England: Septembre I979.
- 38-PAYNE,L.N.;RENNIE,M.B .-cell antigen markers on avian lymphoid leukosis tumour cellx s.Veterinary Record (1975)96 N°20.454-455.
- 39-PAYNE,L.N.;PANI,P.K. Evidence of linkage between genetic loci controlling response of flow to subgroup A and subgroup C sarcoma viruses.Journal of General Virology (I97I) 13 N° 253-259.
- 40-PIRAINO F.-The mechanism of genetic resistance of chick embryo cells to infection by Rous sarcoma virus-Bryan strain. Virology, I967,32, 700-707.
- 4I-PIRAINO F.,OKASAKI W.,BURMESTER B.R.,FREDRICKSON T.N.- Virology,21,396,I963.
- 42-PURCHASE, H.G.;CHEVILLE,N.F. -Infections bursal agent of chickens reduces the incidence of lymphoid leukosis. Avian Pathology(I975)4(4)239-245.
- 43-RISPENS B.H.,LONG P.A.-The non producer cell activation test in avian leukosis virus assay. Comp.Leukemia ..Res.,Bibl.haemat.,N°36,ed. R.M.Dutcher,pp.I92-I97-I969.
- 44-RISPENS B.H.,LONG P.A.,OKASAKI,BURMESTER B.R.- The NP activation test for assay of avian leukosis sarcoma viruses.Avian Diseases,vol.XIV,n°4, nov.I970.

- 45-RUBIN H.-*Proc. Nat. Acad. Sci.*, 46, 1058, 1961.
- 46-RUBIN H., CORNELIUS A., FANSHIER L.-
Proc. Nat. Acad. Sci., 47, 1058, 1961.
- 47-RUSOV.-effect of erythropoietin on the susceptibility of chicks to erythroleukosis virus.
- 48-SANDELIN, K.-Radioimmunoassay of the group-specific antigen in detection of avian leukosis virus infection. *Journal of General Virology* (1974) 25 Part 3, 415.
- 49-SANDELIN, K.; ESTOLA, T.-Occurrence of different subgroup of avian leukosis virus in Finnish poultry. *Avian Pathology* (1974) 3 N°3, 159-168.
- 50-SARMA P.S., TURNER H.C., HUEBNER R.J.-A avian leukosis group specific complement fixation reaction. *Virology*, 23, p. 313-321, 1964.
- 51-SARMA P.S., TURNER H.C., HUEBNER R.J.-*Nat. Cancer Inst. Monograph*, n°17-
- 52-SARMA P.S., HUEBNER R.J., AMSTRONG D.-A simplified tissue culture tube neutralization test for Rous sarcoma virus antibodies. (28947), p. 481.
- 53-SEVOIAN M.-The effects of J.M. and J.M.V. leukosis strains on chicks vaccinated with herpes virus of turkeys (HVT). *Poultry Science* (1972) 51 N°2; 513-516.
- 54-SMITH J.-studies on resistance to Rous sarcoma in the domestic fowls. *Dissertation Abstracts International* (1975) 368 (6) 2539-2540.
- 55-SMITH J., STEPHENSON J.R., CRITTENDEN L. Aaronson.-Avian leukosis-sarcoma virus gene expression. Noncoordinate control of group-specific antigens in virus-negative avian cells. *Virology* (1976) 70 (2) 493-501.
- 56-THORELL B.-1958-Induction av Njürtumör med Leukämi-virus. *Sartryck ur Nord. Med.*, 59, 762-764.
- 57-TODARO-Evolution and modes of transmission of RNA tumor viruses. *American Journal of Pathology* (1975) 81 (3) 590-605.
- 58-VAHERI A.-Expression of the major group-specific antigen (gs-a) of avian type-C viruses in normal chicken cells and tissues. *International Journal of cancer* (1973) 12 N°2. 361-367.
- 59-VORONIN, E.S.; KRAVCHENKO, A., TRUBITSYN, B.I.-Interference between Newcastle disease and Rous sarcoma virus in vitro-Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya (1975) 10 (4) 592.
- 60-WYERS M.-Recueil de Médecine Vétérinaire Tome 151 N°3-1975- Rappel sur les oncornavirus des animaux p. 153 à 163.

T A B L E D E S M A T I E R E S

GENERALITES	1
I-INTRODUCTION.....	1
II-HISTORIQUE.....	4
III-CLASSIFICATION.....	6
IV-RAPPEL HISTOLOGIQUE.....	8
V-SYNONYMES.....	9
VI-RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.....	10
VIROLOGIE.....	13
I-ETUDE DES VIRUS.....	13
II-CONSTITUTION CLINIQUE.....	14
III-CARACTERES IMMUNOLOGIQUES.....	14
IV-PROPRIETES BIOLOGIQUES.....	16
V-PRINCIPALES SOUCHES.....	20
VI-ETUDES DES PRINCIPALES SOUCHES.....	22
VII-PRINCIPALES SOUCHES DE RSV	24
ETIOLOGIE GENERALE.....	28
I-TRANSMISSION DES PARTICULES VIRALES.....	28
II-TRANSMISSIONS GENETIQUES.....	30
1)Rôle du génome cellulaire.....	30
2)Existence de facteurs répresseurs.....	30
3)Génomes des oncornavirus.....	30
4)Transmission virus ALV-RSV.....	30
5)Matières virulentes.....	31
6)Résistance du virus.....	31
7)Réceptivité.....	32
8)Voies de pénétration.....	36

<i>PATHOGENIE.....</i>	<i>38</i>
<i>I-INFECTION DE LA CELLULE.....</i>	<i>38</i>
<i>II-CANCERISATION.....</i>	<i>40</i>
<i>III-DEVELOPPEMENT DE LA TUMEUR.....</i>	<i>42</i>
<i>ETUDE CLINIQUE ET ANATOMIQUE DU COMPLEXE</i>	
<i>LEUCOSE SARCOME AVIAIRE.....</i>	<i>45</i>
<i>I-GENERALITES.....</i>	<i>45</i>
<i>II-SYMTOMES.....</i>	<i>46</i>
<i>III-LES LESIONS.....</i>	<i>50</i>
1) <i>Sarcomes aviaires.....</i>	<i>50</i>
<i>a-lésions macroscopiques.....</i>	<i>50</i>
<i>b- " microscopiques.....</i>	<i>50</i>
2) <i>Leucoses aviaires.....</i>	<i>50</i>
<i>a-leucose érythroblastique.....</i>	<i>50</i>
<i>b- " myéloïde.....</i>	<i>51</i>
<i>c- " lymphoïde.....</i>	<i>51</i>
<i>d-lésions rattachées à la lymphomatose.....</i>	<i>53</i>
<i>DIAGNOSTIC DES LEUCOSES ET SARCOMES AVIAIRES.....</i>	<i>57</i>
<i>I-DIAGNOSTIC EPIDEMIOLOGIQUE.....</i>	<i>57</i>
<i>II- " CLINIQUE.....</i>	<i>57</i>
<i>III- " NECROPSIQUE.....</i>	<i>58</i>
<i>IV- " DIFFERENTIEL.....</i>	<i>58</i>
<i>V- " HISTOLOGIQUE.....</i>	<i>59</i>
<i>VI-METHODES DE DIAGNOSTIC EXPERIMENTAL.....</i>	<i>60</i>
<i>A/METHODES DIRECTES.....</i>	<i>60</i>
1) <i>Phénomène d'interférence.....</i>	<i>61</i>
2) <i>Immuno-fluorescence Directe.....</i>	<i>61</i>
3) <i>COFAL-Test.....</i>	<i>61</i>
4) <i>NP -test.....</i>	<i>62</i>
<i>B/METHODES INDIRECTES.....</i>	<i>63</i>
1) <i>Le MIT ou Metabolism Inhibition Test.....</i>	<i>63</i>
2) <i>Séroneutralisation en tubes.....</i>	<i>63</i>
3) <i>Séroneutralisation sur boîtes de Pétri.....</i>	<i>63</i>

4)Précipitation en gélose.....	64
5)Immunofluorescence indirecte.....	64
6)Dosage radioimmunologique.....	64
7)Elisa-Test.....	64
8)Inhibition du métabolisme.....	64

VII-PRONOSTIC.....	66
--------------------	----

1)Médical.....	66
2)Economique.....	66
3)Hygiénique.....	66

LUTTE CONTRE LES LEUCOSES ET SARCOMES AVIAIRES.....	67
---	----

I-HYGIENE DE L'INCUBATION ET DE L'ELEVAGE.....	67
--	----

II-MESURES GENETIQUES.....	69
----------------------------	----

CONCLUSION	71
------------------	----

BIBLIOGRAPHIE.....	72
--------------------	----

TABLE DES MATIERES.....	76
-------------------------	----

I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85

I. C. VAUBECOUR

l'Imprimerie des étudiants lyonnais

11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85